ISSN 0326-046X

REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

30º ANIVERSARIO

VOLUMEN 30 - Nº 2 ABRIL-JUNIO 2001

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

EDITORIALES

Destrombosis (Detrombosis). De un pasado de fibrinólisis a un presente de destrombosis.
Héctor L. Luciardi, Sofía G. Berman, Juan A. Muntaner, Pedro W. Lobo, Fernando de la Serna

Enfermedad arterial obstructiva periférica e hipertensión arterial.
Roberto Ingaramo, Mario Bendersky

ACTUALIZACIONES

Prevención de muerte súbita: amiodarona *versus* cardiodesfibrilador implantable. La importancia de una adecuada lectura de los trabajos científicos.
Jorge J. Garguichevich

Angiogénesis terapéutica en la cardiopatía isquémica.
Gustavo L. Vera Janavel, Héctor F. del Valle, Elena C. Lascano, Jorge A. Negroni, Juan C. Linares Casas, Alberto J. Crottogini

Resincronización biventricular: ¿nueva modalidad terapéutica en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada?
Edgardo J. Kaplinsky, Sergio V. Perrone

Resincronización ventricular mediante el marcapaseo biventricular como tratamiento de la insuficiencia cardíaca. ¿Promesa o realidad?
Marcelo Coll, Miguel Tibaldi, Daniel Boccardo

ARTICULOS ORIGINALES

Resultados de un estudio a largo plazo con drogas antiparasitarias en infectados chagásicos crónicos.
Rafael H. Gallerano, Raúl R. Sosa

Estudio preliminar sobre el efecto de la simvastatina en la enzima convertidora de la angiotensina.
César A. Bustamante, Beatriz Restrepo, Myriam Beltrán, Martha L. Gallego, Nelzy Loango, Patricia Landazuri, José L. Martínez

Contribución de la ecocardiografía Doppler durante el ejercicio en la evaluación de pacientes portadoras de estenosis mitral.
Oscar F. Sánchez-Osella, Daniel Boccardo

CIENCIAS BASICAS

¿Por qué se atonta el miocardio?
Néstor Gustavo Pérez

CASOS CLINICOS

Terapia de resincronización biventricular en la insuficiencia cardíaca. Reporte del primer caso en el Nordeste argentino.
Alejandro Ventura, Gustavo Ruffino, Eduardo Ferro, Reynaldo Pascuzzi, Walter Taua, Edgardo Kaplinsky

RIESGO QUIRURGICO

Evaluación preoperatoria cardiovascular en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca.
Raúl J. Barcudi, Daniel Anauch, Pablo Baudino

REVISION

Miocardiopatía/displasia arritmogénica de ventrículo derecho: revisión del diagnóstico, pronóstico y tratamiento.
Raúl J. Francés

HOSPITALIA 2000

III Reunión de los Servicios de Cardiología de los Hospitales Italianos de Argentina

XXI CONGRESO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

1er CONGRESO VIRTUAL DE CARDIOLOGIA

MENSAJE DEL PRESIDENTE DE LA FAC

NOTICIAS DE LA FAC

FUNDACION FAC

RECERTIFICACION DEL TITULO DE ESPECIALISTA

Aprobado por la FDA

Aprobado en la CEE

MICARDIS®

TELMISARTAN 40/80 mg **ANTAGONISTA ANGIOTENSINA II**

Potente y eficaz control antihipertensivo. Todo el día, toda la noche, todos los días.

24 horas reales de sostenida protección y eficacia antihipertensiva

- Mayor eficacia antihipertensiva en todo tipo de pacientes.
- Verdadero control de la presión arterial durante las 24 horas.
- Máxima protección antihipertensiva cuando el paciente es más vulnerable.
- Excelente tolerabilidad con un nivel de efectos secundarios similar a placebo.

Precisa y completa respuesta en un amplio grupo de pacientes

- Hipertensión Arterial Esencial
- No requiere ajuste de dosis por razón de sexo, edad avanzada, raza, peso o índice de masa corporal.
- Sin ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.
- Pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.
- Puede administrarse en forma conjunta con otros agentes antihipertensivos.

Presentaciones:



40 mg x 28 comprimidos

80 mg x 28 comprimidos

1 toma al día, todos los días

Boehringer Ingelheim

REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA 30° ANIVERSARIO

Rev Fed Arg Cardiol
ISSN 0326-646X

Volumen 30 Nº 2
Abril-Junio 2001

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 SUSANA PERRONE
Cardiología nuclear:
HORACIO MACIAN
Cardiología pediátrica:
DIEGO ESANDI
Cardiopatía isquémica:
JULIO O. BONO
Ciencias básicas:
ALICIA MATTIAZZI
Cirugía cardiovascular:
HORACIO MOIRANO
Chagas:
RAFAEL MANZUR
Docencia:
ALEJANDRO ROBIOLO
Ecocardiografía:
ENRIQUE ALONSO
Enfermedades vasculares, cerebrales y periféricas:
CARLOS CIANCAGLINI
Epidemiología y prevención cardiovascular:
ALBERTO LORENZATTI
Ergometría y rehabilitación:
RICARDO RASMUSSEN
Hemodinamia y Cardiología Intervencionista:
JOSE VACCARO
Hipertensión arterial:
ROBERTO INGARAMO
Informática:
ARMANDO PACHER
Investigaciones clínicas:
RICARDO RONDEROS
Miocardiopatías:
JORGE ANTONIO PASCA
Reuniones Científicas:
JUAN CARLOS 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: stilman@overnet.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

LERCA

LERCANIDIPINA

PARA UN MEJOR CONTROL

Potente y prolongada acción antihipertensiva.

Diseñado para superar los problemas del pasado.

Consolida la eficacia.

Mejora la tolerabilidad.

Menor costo tratamiento.

LERCADIP®

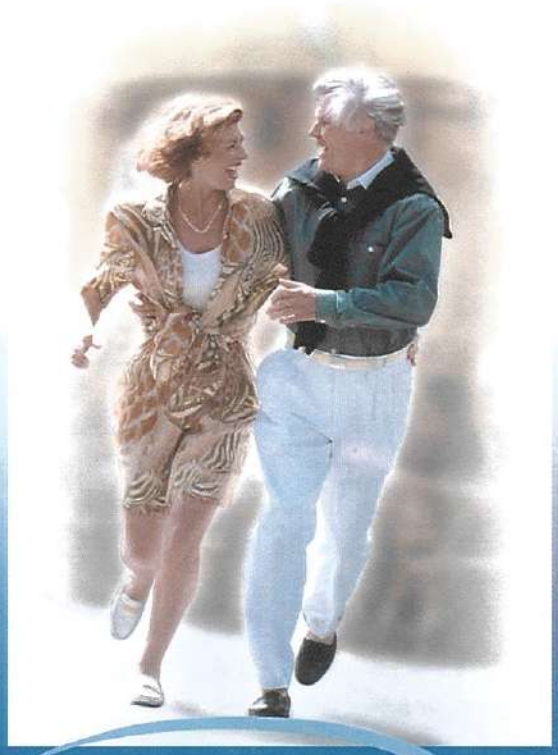
LERCANIDIPINA

El calcioantagonista
altamente lipofílico
de 3ra generación.

Presentaciones: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos

DIP®

DE LA HTA



DOSIS UNICA DIARIA

10 mg

control

RECORDATI

Gador

Al Cuidado de la Vida

http://www.gador.com.ar

EN HIPERTENSION ES TIEMPO DE SER MAS PROTECTOR

DIOVAN®

VALSARTAN

SELECTIVO • EFICAZ • PROTECTOR

El único AAII que demostró beneficios en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

44% de reducción de la morbi-mortalidad combinada en pacientes con insuficiencia cardíaca que no recibieron IECA.[1]

27% de disminución de las internaciones por insuficiencia cardíaca.[1]

Val-HeFT

www.hypertensionandhealth.com

1- Cohn JN; Tognoni G; Val-Heft Investigation: Effect of the angiotensine receptor blocker valsartan on morbidity and mortality in heart failure: The Valsartan Heart Failure Trial (Val Heft), Circulation 102(21):2000: "Late Breaking Science: linking genes to function in the heart and vasculature" (Clinical Abstracts, electronic page).

Información para Prescribir: Composición: Valsartan: Cápsulas de 80 y 160 mg. **Indicaciones:** Hipertensión. **Dosificación:** 80 mg una vez al día. Si la presión sanguínea no es adecuadamente controlada, la dosis diaria puede ser aumentada a 160 mg, o puede agregarse otro antihipertensivo (por ej. un diurético). **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida a los componentes de Diovan. Embarazo. **Precauciones y Advertencias:** Riesgo de hipotensión en pacientes deplecionados de sodio y/o de volumen, estenosis de la arteria renal, insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 10 ml/min), cirrosis biliar o colestasis. Precaución en conductores de vehículos. Se aconseja tener precaución con el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, amiloride o triamtireno) o suplementos de potasio dado que puede conducir al incremento del potasio sérico. Lactancia. **Reacciones Adversas:** En los trabajos clínicos controlados con placebo, en general la incidencia fue similar al placebo, por ejemplo cefalea, vértigo, fatiga. En los trabajos clínicos controlados la incidencia de tos observada con Valsartan fue significativamente menor que la observada con los inhibidores de la ECA y similar a la observada con placebo. En la experiencia post marketing se observaron raros casos de reacciones de hipersensibilidad (ej. angioedema). **Presentación:** Envase con 14 y 28 cápsulas. Para mayor información consultar el prospecto del envase o al Departamento Médico de Novartis Argentina. Ramallo 1851 - 1429 Buenos Aires - Tel (011) 4703-7000. 20-Octubre - 1998

NOVARTIS

Líder mundial en el cuidado de la salud.

PAMI 30% DTO


abriendo una ventana
a la oportunidad
NUEVO
10 y 20 mg
x 60 comprimidos
Lipitor
Atorvastatin original 10 y 20 mg
La superestatina N°1 en el mundo
El menor costo diario
PARKE-DAVIS

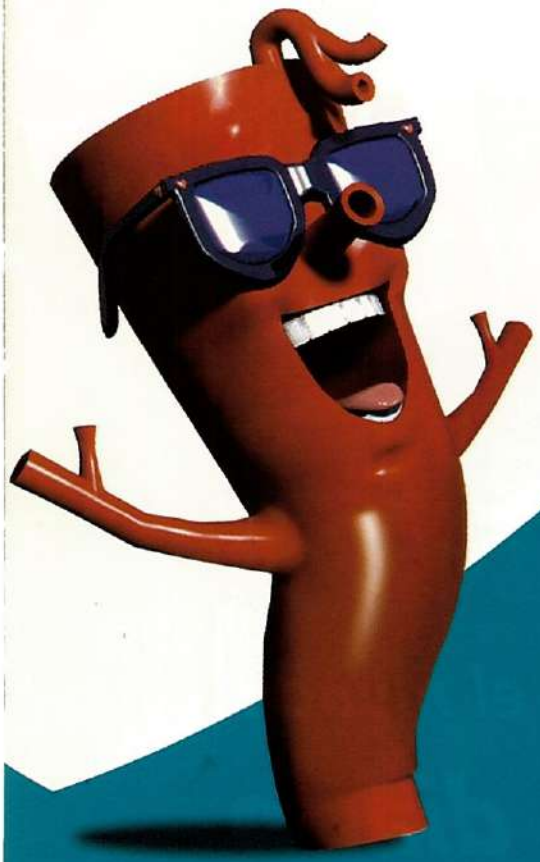
La hipertensión bajo control.

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

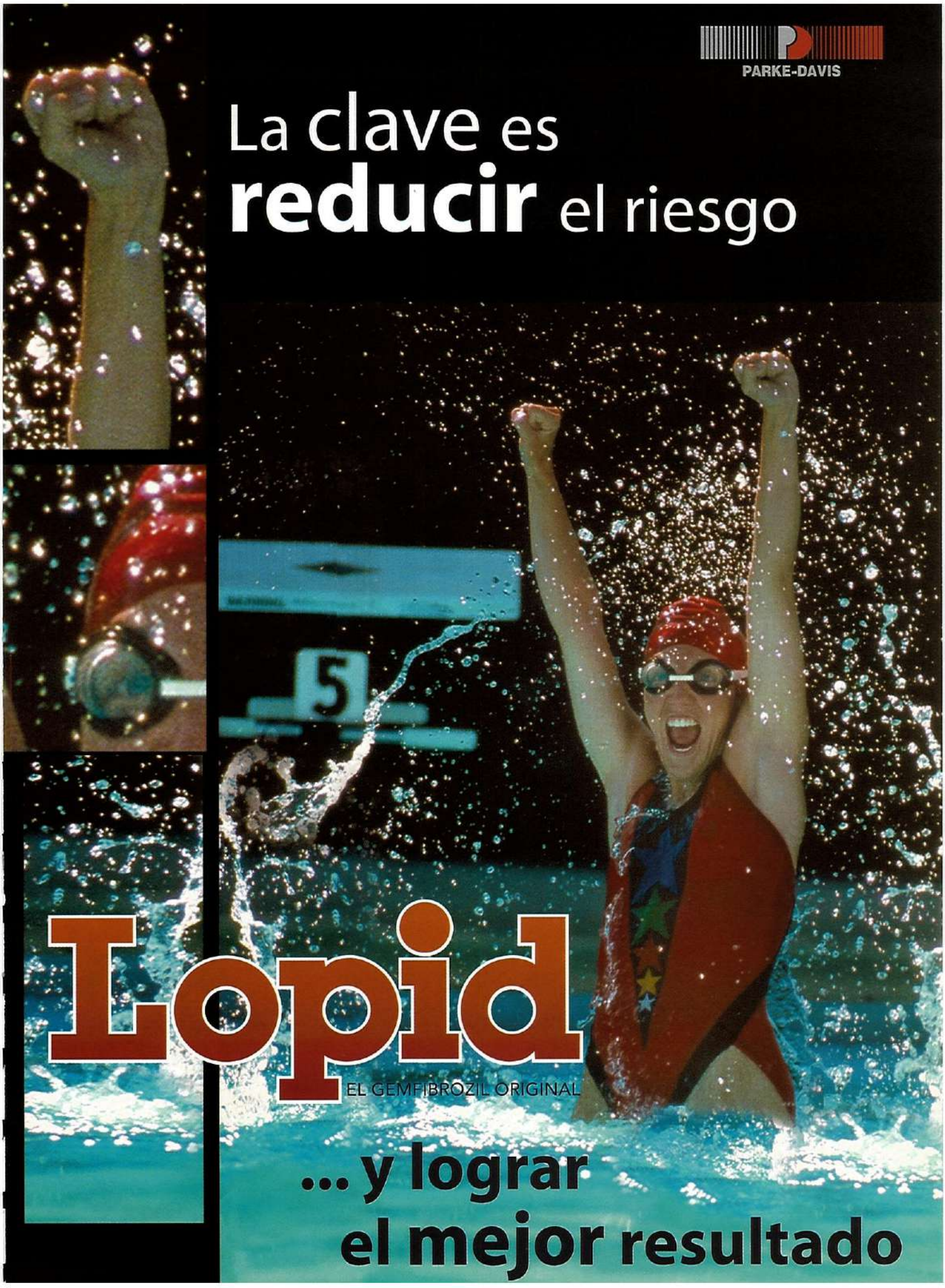
TIADYL 8 mg Envases de 15 comp.	**TIADYL 16 mg** Envases de 15 comp.
TIADYL 8 mg Envases de 30 comp.	**TIADYL 16 mg** Envases de 30 comp.

00-3220

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


PARKE-DAVIS
La clave es
reducir el riesgo
Lopid
EL GEMFIBROZIL ORIGINAL
... y lograr
el mejor resultado



Disminuye la vulnerabilidad frente al estrés.



Alplax®

Alprazolam 0.25-0.5-1-2

Ansiolítico y antidepresivo desde el origen

Disminuye la vulnerabilidad frente al estrés



Alplax® XR

Alprazolam 0.5/1/2

1 toma diaria

Liberación controlada

Confort ansiolítico estable y por más tiempo

Aumenta la comodidad y el cumplimiento

ALPLAX®
PRESENTACION: Envases con 30 y 60 comprimidos ranurados conteniendo 0,25 mg, 0,50 mg y 1 mg de alprazolam. Envase con 30 y 60 comprimidos multiranurados conteniendo 2 mg de alprazolam.

ALPLAX® XR
PRESENTACION: Envases con 20 comprimidos de liberación controlada conteniendo 0,5 mg, 1 mg y 2 mg de alprazolam.

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

REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA 30º ANIVERSARIO

Rev Fed Arg Cardiol
ISSN 0326-646X

Volumen 30 Nº 2
Abril-Junio 2001

CONTENIDO

EDITORIALES

Destrombosis (Detrombosis). De un pasado de fibrinólisis a un presente de destrombosis. *Héctor L. Luciardi, Sofía G. Berman, Juan A. Muntaner, Pedro W. Lobo, Fernando de la Serna* 219

Enfermedad arterial obstructiva periférica e hipertensión arterial. *Roberto Ingaramo, Mario Bendersky* 233

ACTUALIZACIONES

Prevención de muerte súbita: amiodarona *versus* cardiodesfibrilador implantable. La importancia de una adecuada lectura de los trabajos científicos. *Jorge J. Garguichevich* 237

Angiogénesis terapéutica en la cardiopatía isquémica. *Gustavo L. Vera Janavel, Héctor F. del Valle, Elena C. Lascano, Jorge A. Negroni, Juan C. Linares Casas, Alberto J. Crottogini* 245

Resincronización biventricular: ¿nueva modalidad terapéutica en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada? *Edgardo J. Kaplinsky, Sergio V. Perrone* 278

Resincronización ventricular mediante el marcapaseo biventricular como tratamiento de la insuficiencia cardíaca. ¿Promesa o realidad? *Marcelo Coll, Miguel Tibaldi, Daniel Boccardo* 285

ARTICULOS ORIGINALES

Resultados de un estudio a largo plazo con drogas antiparasitarias en infectados chagásicos crónicos. *Rafael H. Gallerano, Raúl R. Sosa* 289

Estudio preliminar sobre el efecto de la simvastatina en la enzima convertidora de la angiotensina. *César A. Bustamante, Beatriz Restrepo, Myriam Beltrán, Martha L. Gallego, Nelzy Loango, Patricia Landazuri, José L. Martínez* 297

Contribución de la ecocardiografía Doppler durante el ejercicio en la evaluación de pacientes portadoras de estenosis mitral. *Oscar F. Sánchez-Osella, Daniel Boccardo* 303

CIENCIAS BASICAS

¿Por qué se atonta el miocardio? *Néstor Gustavo Pérez* 311

CASOS CLINICOS

Terapia de resincronización biventricular en la insuficiencia cardíaca. Reporte del primer caso en el Nordeste argentino. *Alejandro Ventura, Gustavo Ruffino, Eduardo Ferro, Reynaldo Pascuzzi, Walter Taua, Edgardo Kaplinsky* 320

RIESGO QUIRURGICO

Evaluación preoperatoria cardiovascular en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca. *Raúl J. Barcudi, Daniel Anauch, Pablo Baudino* 325

REVISION

Miocardiopatía/displasia arritmogénica de ventrículo derecho: revisión del diagnóstico, pronóstico y tratamiento. *Raúl J. Francés* 334

HOSPITALIA 2000

III Reunión de los Servicios de Cardiología de los Hospitales Italianos de Argentina 344

XXI CONGRESO NACIONAL DE CARDIOLOGIA 355

1er CONGRESO VIRTUAL DE CARDIOLOGIA 385

MENSAJE DEL PRESIDENTE DE LA FAC 386

NOTICIAS DE LA FAC 387

FUNDACION FAC 388

RECERTIFICACION DEL TITULO DE ESPECIALISTA

Potencia para lograr las metas



LIPOBAY®

NUEVA GENERACION DE ESTATINAS

Mayor Potencia y Eficacia Hipolipemiante

- El **95%** de los pacientes alcanzaron las metas del NCEP.
- Mejor relación LDL-c/HDL-c: en sólo 8 semanas el **90%** de los pacientes se encuentran dentro del grupo de bajo riesgo.
- Lipobay logró incrementos en el HDL-c de hasta el **11.4%** vs 5.4% de atorvastatina.*
- Mejor perfil de seguridad e interacciones medicamentosas.

* Valores correspondientes a Lipobay 0.8 mg y atorvastatina 20 mg, respectivamente.

COMPOSICION: Comprimidos de 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg y 0,8 mg de Cerivastatina Sódica. [Sodio (S-[R*,S*-(E)]]-7-[4-(4-Fluorofenil)-5-metoximetil)-2,6 bis(1-metiletil)-3 piridinil]-3,5-dihidroxi-6-heptanoato. Otros ingredientes: manitol, crospovidona, polividona, estearato de magnesio e hidróxido de sodio, metilhidroxipropilcelulosa, polietilenglicol, dióxido de titanio y óxido férrico. **PROPIEDADES:** Cerivastatina Sódica es un inhibidor competitivo enantiomérico puro de la síntesis del colesterol, que inhibe específicamente la enzima HMG-CoA reductasa (hidroxi-metil-glutaril coenzima A reductasa). El sitio primario de acción es el hígado. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de Lipobay®. Disfunción hepática o elevación persistentes inexplicables de las transaminasas séricas. Embarazo, lactancia o mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados. No combinar con gemfibrozil ya que se han descripto casos de rabdomiólisis. Niños: No se recomienda su uso en niños, en ausencia de experiencia clínica. Lipobay® no se debe prescribir a mujeres en período de lactancia. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES:** Al igual que otros agentes hipolipemiantes, se ha presentado elevación de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con Lipobay®. En la mayoría de los casos, este aumento fue de carácter menor y asintomático. Se hace necesario suspender el tratamiento si los aumentos de GOAT y GPT exceden tres veces el límite superior normal (LSN). Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han observado elevaciones esporádicas de la creatinina-fosfoquinasa (CPK) en pacientes bajo tratamiento con Lipobay®. Usualmente no han tenido importancia clínica. Lipobay® se debe suspender si se presentan niveles de CPK notablemente elevados, o si se sospecha o diagnostica una miopatía. Como ocurre con otras estatinas se han informado opacidades subcapsulares y nucleares. No se ha podido establecer relación causal con Lipobay®. **EFECTOS SECUNDARIOS:** En estudios controlados con placebo los siguientes eventos mostraron una incidencia del ≥1% < 2%: cefalea, dolor abdominal, mialgia, astenia, constipación, diarrea, flatulencia, náuseas, aumento de CPK, raramente alergias. *Efecto sobre la capacidad de manejar vehículos y operar maquinaria:* Ninguno conocido. *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:* No se observaron efectos clínicamente significativos en una serie de otros estudios de interacción con otros medicamentos que suelen prescribirse para los pacientes hipercolesterolémicos (por ej., warfarina, digoxina, antiácidos, cimetidina, eritromicina, nifedipina, omeprazol, itraconazol). **SOBREDOSIS:** No hay experiencia con sobredosis de Cerivastatina. No se conocen antídotos específicos para el medicamento. **POSOLOGIA Y METODO DE ADMINISTRACION:** Antes de iniciar el tratamiento con Lipobay® se debe descartar cualquier causa secundaria de hipercolesterolemia. Los pacientes deben continuar con su dieta usual baja en colesterol durante el tratamiento. *Adultos:* Lipobay® se debe administrar una vez al día por la noche (o a la hora de comer o al acostarse). Según el criterio médico puede iniciar el tratamiento con 0,2 mg una vez al día. De acuerdo a la respuesta obtenida puede incrementarse la dosis. Dosis máxima recomendada 0,8 mg. *Disfunción renal:* Según los datos farmacocinéticos no es necesario hacer ajustes de dosis en los pacientes con disfunción renal. *Niños:* Debido a la ausencia de experiencia clínica, no se recomienda su uso en niños. **PRESENTACIONES:** Envases conteniendo 30 comprimidos de 0,2 mg. Envases conteniendo 30 comprimidos de 0,3 mg. Envases conteniendo 30 comprimidos de 0,4 mg. Envases conteniendo 30 comprimidos de 0,8 mg. Para mayor información para la prescripción dirigirse al Departamento Médico de Bayer Argentina.

Bayer

www.healthvillage.com

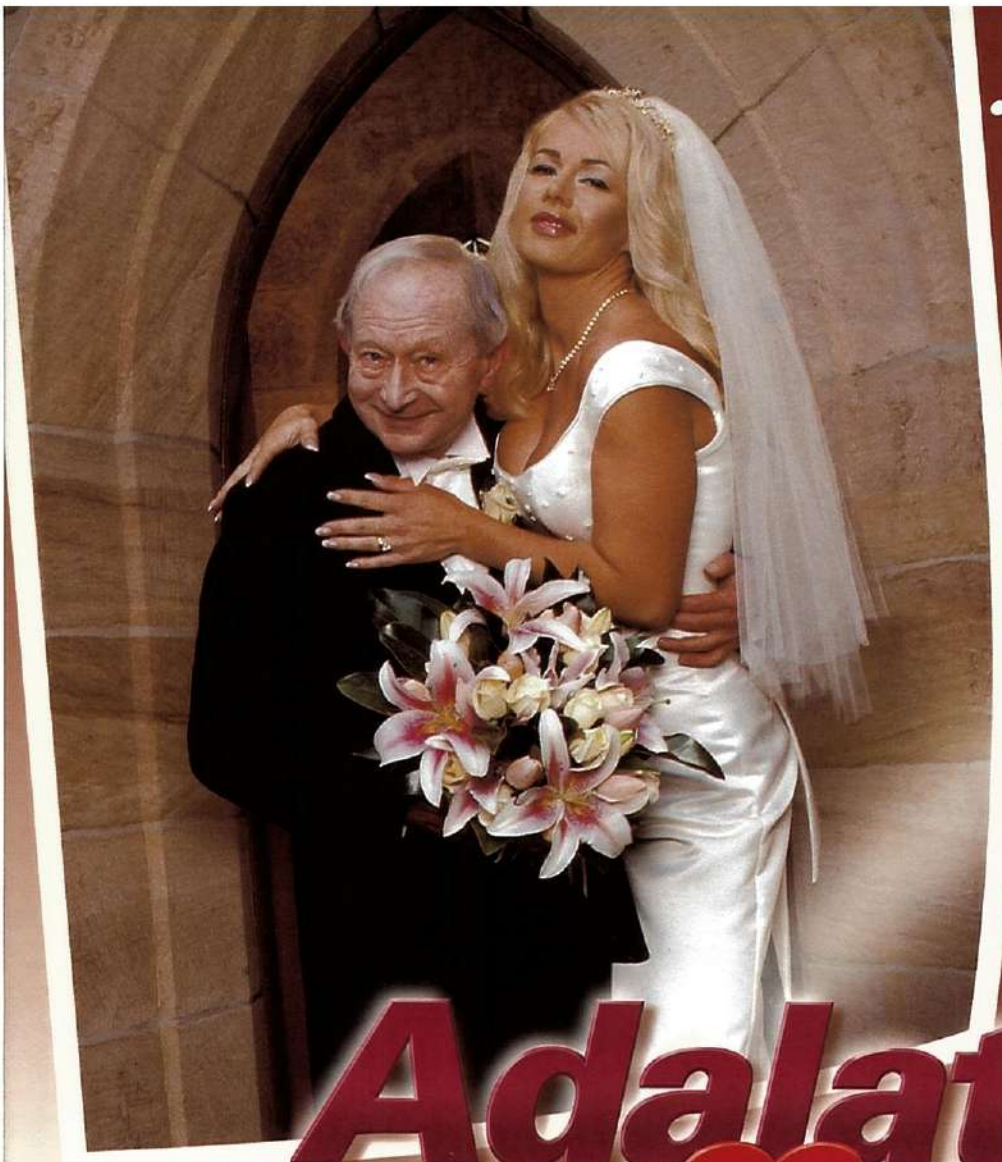
Q.E.P.D.

La insuficiencia cardiaca terminará

con la vida *de su paciente,*

a menos que se decida *a combatirla.*

de la manera más efectiva



...ahora él vivirá más tiempo de lo que ella imaginó...

Adalat® Oros*

NIFEDIPINO OROS (Bay a 1040)

*Sistema Oral de Liberación Osmótica

demostró que reduce al 50% el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares y cerebrovasculares.[1]

REFERENCIA: 1. BROWN MJ; PALMER CR; CASTAIGNE A; LEEUW PW DE; MANCIA G; ROSENTHAL T; RUILOPE LM; MORBIDITY AND MORTALITY IN PATIENTS RANDOMI-SED 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 356 (9227) : 366-372 (2000)* ENGL

ADALAT® OROS. Tratamiento de inicio en hipertensión: Rp/Adalat® Oros 20 mg. 1 compr. al día. **Presentación:** Adalat® Oros 20 mg, 30 comprimidos OROS® que contienen 22 mg de nifedipino. Adalat® Oros 30 mg, 30 y 20 comprimidos OROS® que contienen 33 mg de nifedipino. Adalat® Oros 60 mg, 20 comprimidos OROS® que contienen 66 mg de nifedipino. (®) OROS: Sistema Oral de Liberación Osmótica. **Indicaciones:** Hipertensión. Angina de pecho crónica estable. **Posología:** La dosis debe adaptarse en forma individual, de acuerdo al cuadro clínico y grado de respuesta del paciente. Salvo otra indicación médica se recomienda el siguiente esquema posológico: ADULTOS en Hipertensión Arterial: 1 comprimido de 20 mg en una sola toma diaria como dosis inicial. En caso necesario se puede aumentar la dosis, según las necesidades individuales, hasta un máximo de 60 mg diarios en una sola toma. Las modificaciones en la dosificación deberían hacerse cada 7-14 días, con el fin de evaluar la respuesta y monitorear los valores tensionales antes de administrar dosis mayores. Se aconseja ingerir el comprimido sin masticar, independientemente de las comidas, con un poco de líquido. **Contraindicaciones:** Infarto agudo del miocardio, insuficiencia cardíaca, angina inestable, angina postinfarto, hipersensibilidad a la sustancia activa, embarazo, lactancia e hipotensión. Pacientes con estrechamiento gastrointestinal severo preexistente debido a que pueden presentarse síntomas obstructivos. **Precauciones:** Al igual que con otras sustancias vasoactivas, pueden presentarse muy raramente ataques anginosos al inicio del tratamiento con nifedipino. Se han reportado casos aislados de infarto de miocardio, aunque no ha sido posible diferenciarlo de la historia natural de la enfermedad ateroesclerótica coronaria. Se recomienda precaución en pacientes bajo diálisis con hipertensión maligna e insuficiencia renal irreversible así como en pacientes con hipovolemia y presiones sanguíneas muy bajas (hipotensiones graves, presión sistólica menor a 90 mmHg) ya que puede producirse un pronunciado descenso de la presión sanguínea por vasodilatación. Al principio de la terapia, en la etapa aguda, se ha observado elevación pasajera de los valores séricos de glucosa (hiperglucemia) por lo que se recomienda precaución en pacientes con diabetes mellitus. ADALAT® OROS no es diabetógeno. El tratamiento de la hipertensión arterial con ADALAT® OROS requiere control médico regular, dado que las reacciones que se presentan son de naturaleza individual, pudiendo verse afectada la aptitud para conducir o manejar máquinas; esto es válido sobre todo al comienzo del tratamiento, cuando se cambia la medicación o se ingiere simultáneamente con alcohol. **Advertencia:** No debe utilizarse pasada la fecha de vencimiento. La sustancia activa de los comprimidos de ADALAT® OROS es fotosensible, estando protegida de la luz tanto dentro como fuera del envase; no obstante se aconseja extraer los comprimidos en el momento de usarlos. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. **Interacciones:** El efecto antihipertensivo de ADALAT® OROS puede potenciarse con otras drogas antihipertensivas. Cuando se administra simultáneamente con betabloqueantes, se recomienda un control estricto, ya que puede producirse hipotensión severa y ocasionalmente desarrollo de insuficiencia cardíaca. La administración simultánea con Cimetidina puede aumentar el efecto antihipertensivo. La ingestión concomitante de jugo de pomelo inhibe el metabolismo oxidativo del nifedipino; debido a esto, las concentraciones plasmáticas pueden elevarse incrementando el efecto hipotensor. **Efectos secundarios:** Al comienzo del tratamiento pueden presentarse efectos colaterales, por lo general leves y transitorios, como cefaleas, rubefacción facial, sensación de calor. En casos aislados, especialmente con dosis elevadas, se han observado náuseas, mareos, cansancio, reacciones cutáneas, parestesias, hipotensión, palpitaciones, taquicardia. Ocasionalmente, por vasodilatación pueden presentarse edemas en miembros inferiores. Excepcionalmente, durante tratamiento prolongados, pueden presentarse alteraciones en las encías (hiperplasia gingival) que remiten completamente al suspender la medicación. En raras ocasiones durante la administración de ADALAT® OROS pueden detectarse alteraciones en la función hepática (colestasis intrahepática, elevación de las trasaminasas) que remiten al suspender el tratamiento. En muy pocos casos, en ancianos bajo tratamiento prolongado, puede aumentar el tamaño de las glándulas mamarias (ginecomastia) que desaparece al suspender el fármaco.

Para mayor información para la prescripción dirigirse al Departamento Médico de Bayer Argentina. (011) 4762-7101

Bayer

www.healthvillage.com

¿Qué Espera Para Decidirse?

"... el tratamiento con un ß-bloqueante no debe demorarse

hasta que los pacientes se tornen resistentes a otros fármacos,

dado que pueden morir durante ese período,

y dichas muertes podrían haberse prevenido

si la terapia ß-bloqueante se hubiera iniciado antes."

Consensus Recommendations, Packer M. Cohn JN, et al.

Dilatrend®

Carvedilol

una vida
un corazón
múltiple protección

UNICO ß-bloqueante aprobado por la FDA en Insuficiencia Cardíaca

Roche

Productos Roche S.A.Q. el. - Fray J. Sarmiento 2350 - Olivos (Prov. de Buenos Aires)
Se halla a disposición de los señores profesionales amplia información sobre composición, posología, indicaciones, contraindicaciones, efectos colaterales y secundarios, precauciones y advertencias del producto Dilatrend®. Para informaciones específicas contactar al tel: (005411) 4762-7933/34/35/36. Impreso en Argentina. Sin valor comercial

Maestría de Ultrasonido en Cardiología

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

Inscripción año 2002

Carrera de Grado Académico

Aprobada por la CONEAU con Cat. B (Muy Bueno)

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 2002
Inscripciones todos los años

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

INFORMES e INSCRIPCION
en la Facultad de Cs. Médicas. Depto. de Graduados.
Calle 60 y 120 (1900) La Plata. Tel/Fax (54-221) 4 891265.
E mail: maestria@infovia.com.ar

CONCOR®

Bisoprolol

Reduce la mortalidad en cualquier etiología de la Insuficiencia Cardíaca Crónica

- Sólo los ß-bloqueantes ß1 selectivos (CONCOR Bisoprolol) han demostrado reducir significativamente la mortalidad en la Insuficiencia cardíaca crónica.
- Tolerancia similar a placebo
- 1 Toma diaria
- Amplitud de concentraciones



EFICACIA CONTUNDENTE

Para mayor información solicitarla
al Visitador Médico de su zona, o al Dto Médico de
Merck Química Argentina S.A.I.C. Artilleros 2436 - (C1428AUN)
Tel.: 4787-8100 / e-mail: merck@merck.com.ar - http:// www.merck.com.ar

CARDIO VASCULAR MERCK

Sensacional éxito de la investigación de Parmalat

Los Omega 3 aumentan la expectativa de vida de sus Pacientes.

45%
Disminución de riesgo de Muerte Súbita

20%
Reducción de causas de Mortalidad

O´keefe JH Jr, Harris WS
Mid America Heart Institute of Saint Luke´s Hospital and Department of Medicine, University of Missouri Kansas City, USA.

El reciente estudio de prevención GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell´ Infarto miocardico)- de 11.324 pacientes "... demostró un 45 % de disminución del riesgo de muerte súbita y un 20% de reducción de toda causa de mortalidad, en el grupo al que se le administraba 850 mg/d de Ácidos Grasos Poli-insaturados (Omega 3). Estos Ácidos Grasos Poli-insaturados tienen potentes efectos antiinflamatorios y antiaterogénicos..."

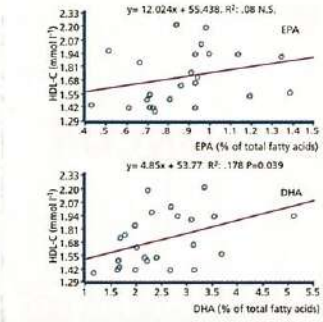




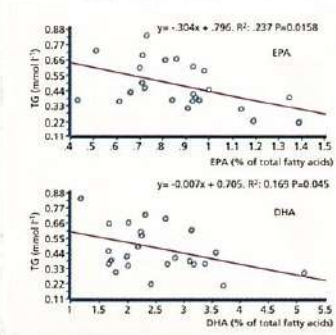
Medio litro de Parmalat Plus Ω3 contiene 400 mg de ácidos grasos Ω3, equivalente aproximadamente a las necesidades medias diarias.*

*Según lo indicado en el Reporte del Comité Científico para la alimentación humana de la CEE, 1994 - Tabla 37/1

Bajas dosis de *Omega 3* incorporados a la leche bovina reduce los niveles de triglicéridos en plasma y aumenta la concentración de HDL en voluntarios sanos.



Correlación entre el HDL-C y la concentración plasmática de EPA y DHA



Correlación entre los triglicéridos plasmáticos (TG) y la concentración de EPA y DHA

Francesco Visioli, Patrizia Risé, Elena Plasmati, Franco Pazzucconi, Cesare R. Sirtori and Claudio Galli
Institute of Pharmacological Sciences, University of Milan, Via Balzaretti 9, 20133 Milano, Italy.

Parmalat Plus Omega 3

Una elección de vida

parmalat
Líder Mundial en Leches
0-800-888-parma (72762)

1. EDITORIALES

Destrombosis (Detrombosis). De un pasado de fibrinólisis a un presente de destrombosis 219
Dethrombosis. From a past of fibrinolysis to a present of dethrombosis
HECTOR L. LUCIARDI y col

Enfermedad arterial obstructiva periférica e hipertensión arterial 223
Peripheral obstructive arterial disease and arterial hypertension
ROBERTO INGARAMO y col

2. ACTUALIZACIONES

Prevención de muerte súbita: amiodarona *versus* cardiodesfibrilador implantable. La importancia de una adecuada lectura de los trabajos científicos 237
Sudden death: amiodarone versus implantable defibrillator. The importance of the correct read of scientific trials
JORGE J. GARGUICHEVICH

La lectura rápida de los trabajos científicos lleva en muchas ocasiones a no efectuar un correcto análisis de los resultados. En los últimos años hemos recibido mucha información en cuanto a la prevención de la muerte súbita o arrítmica, fundamentalmente comparando amiodarona y cardiodesfibrilador implantable (CDI). Con el objetivo de evaluar la importancia de las conclusiones de los diversos trabajos se hace un análisis del diseño, metodología y resultados de los estudios más importantes: ATMA y los 13 trabajos que lo componen, MADIT, CABG-Patch, MUSTT, AVID, CASH y CIDS. Además de analizar el efecto sobre la mortalidad súbita o arrítmica se considera principalmente el efecto sobre mortalidad total. También se divide el análisis en estudios de prevención primaria y secundaria de muerte súbita. En conclusión: la mayoría de los estudios investigados muestran errores, ya sea en el diseño, la metodología o el análisis de los resultados, lo cual impide obtener conclusiones adecuadas, especialmente en la prevención primaria de muerte súbita. Las falencias observadas implican la necesidad de una lectura más cuidadosa de, por los menos, todos aquellos trabajos cuyos resultados determinan un cambio terapéutico. El reciente agregado de betabloqueantes como parte del tratamiento del paciente con insuficiencia cardíaca y la posibilidad de utilizarlos asociados con la amiodarona mejorando su eficacia, invitan a la realización de nuevos estudios comparativos, con diseño y metodología adecuados, especialmente teniendo en cuenta el alto costo de los CDI para nuestro medio.

Angiogénesis terapéutica en la cardiopatía isquémica 245
Therapeutic angiogenesis in ischemic heart disease
GUSTAVO L. VERA JANAVEL y col

A pesar de los avances en la prevención y el tratamiento de la enfermedad coronaria, ésta sigue siendo la principal causa de morbimortalidad en el mundo occidental. En la actualidad el 10% de los pacientes sometidos a coronariografía son aquellos que persisten sintomáticos y limitados en su calidad de vida a pesar de estar máximamente tratados. Para ellos, y para los que combinan territorios revascularizables con no revascularizables, la angiogénesis terapéutica aparece como una alternativa prometedora. En sentido amplio, la angiogénesis es el proceso de neoformación vascular que ocurre durante el desarrollo embrionario y la vida extrauterina. La angiogénesis terapéutica no es más que la utilización de este proceso fisiológico intentando controlarlo en espacio, tiempo y forma. La metodología consiste en administrar los factores angiogénicos de crecimiento, o los genes que los expresan, por diversas vías (intramiocárdica, tópica, parenteral o intrapericárdica). Tanto los tipos de terapia (proteica o génica) como las vías de administración tienen sus ventajas y sus desventajas. Los estudios en modelos animales de isquemia miocárdica crónica demuestran la eficacia de la angiogénesis terapéutica y los resultados de los primeros ensayos clínicos son alentadores. Sin embargo, debido al limitado número de pacientes, la escasez de grupos control y la asociación con otras terapias, debemos ser cautos en la interpretación de los resultados.



El Atenolol con identidad asegurada...

ATENOLOL GADOR 25 / 50 / 100

ANTIHIPERTENSIVO CARDIOPROTECTOR DE UNA SOLA TOMA DIARIA

Gador en Cardiología

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

Gador
Al Cuidado de la Vida

http: //www.gador.com.ar

Resincronización biventricular: ¿Nueva modalidad terapéutica en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada? 278

Biventricular resynchronization: New therapeutic modality in the treatment of advanced heart failure?

EDGARDO J. KAPLINSKY y col

Los trastornos de conducción tienen reconocidos efectos deletéreos sobre la función miocárdica. La terapia de resincronización biventricular ha demostrado poder brindar beneficios hemodinámicos agudos y mejorar la función ventricular, la clase funcional, la tolerancia al esfuerzo y los índices de calidad de vida. En general ha sido utilizada en pacientes portadores de insuficiencia cardíaca refractaria, particularmente la asociada a bloqueo completo de rama izquierda. La estimulación produciría una activación y contracción ventricular izquierda más fisiológica, acompañada de una mejor sincronía interventricular. El predictor más importante de respuesta positiva a la terapia pareciera ser una duración del complejo QRS superior a 150 mseg en el contexto de bloqueo completo de rama izquierda e insuficiencia mitral. La mayor parte de la experiencia clínica realizada hasta ahora proviene de estudios no controlados y de un primer estudio randomizado (*Path CHF Study*). Los resultados obtenidos permiten ser optimistas respecto de la resincronización biventricular; sin embargo, su verdadero papel terapéutico no está completamente identificado. Se necesitan un mayor basamento clínico controlado y la respuesta a ciertos interrogantes respecto de su aplicabilidad a otros trastornos de conducción, el rol de la estimulación univentricular izquierda y, principalmente, la capacidad de la resincronización biventricular para mejorar la sobrevida.

Resincronización ventricular mediante el marcapaseo biventricular como tratamiento de la insuficiencia cardíaca. ¿Promesa o realidad) 285

Optimization of ventricular synchrony through biventricular pacing as a mean of treatment of heart failure. Promise or reality?

MARCELO COLL y col

El tratamiento moderno de la insuficiencia cardíaca incluye múltiples drogas (diuréticos de asa, inhibidores de la aldosterona, inhibidores de la enzima convertidora, betabloqueantes, digoxina, etc) y también procedimientos no farmacológicos tales como la cirugía o bien el implante de dispositivos permanentes como el marcapasos biventricular. El mismo actuaría mediante un mecanismo de "resincronización" de la contracción de ambos ventrículos, especialmente en pacientes portadores de miocardiopatía dilatada y bloqueo completo de rama izquierda. Los resultados hasta el momento son alentadores y existen varios trabajos multicéntricos, prospectivos y randomizados, cuyos resultados son esperados con gran expectativa por la comunidad cardiológica que trata a estos pacientes.

3. ARTICULOS ORIGINALES

Resultados de un estudio a largo plazo con drogas antiparasitarias en infectados chagásicos crónicos 289

Long-term study with antiparasitic drugs in chronic infected chagasic patients

RAFAEL H. GALLERANO y col

Se describen los resultados de un seguimiento longitudinal realizado durante más de 5 años en 1.203 pacientes infectados chagásicos: 535 de ellos recibieron tratamiento antiparasitario; los restantes 668 no recibieron tratamiento. Los pacientes fueron controlados, al menos una vez por semestre, mediante valoraciones clínicas, serologías cuantitativas, electrocardiograma de reposo, telerradiografías de tórax de frente y, en algunos casos, ecocardiograma bidimensional u otro estudio. En los pacientes "Tratados" con allopurinol, benznidazol o nifurtimox el tratamiento resultó eficaz para: a) negativizar parcialmente la parasitemia (aproximadamente en el 70% de los pacientes); b) reducir los valores de los títulos de la serología específica (HAI-TIF); c) negativizar las pruebas serológicas en forma persistente en pocos pacientes (5%); d) prevenir la incidencia de cardiopatía leve o de alteraciones electrocardiográficas en infectados chagásicos, especialmente en mayores de 30 años; e) prevenir la progresión de la cardiopatía en cardiópatas leves y moderados; f) disminuir la incidencia de complicaciones de la cardiopatía chagásica; g) disminuir la mortalidad general y la mortalidad atribuible en los chagásicos crónicos. Las tres drogas utilizadas tuvieron similar

Vitamina E 400 U.I.

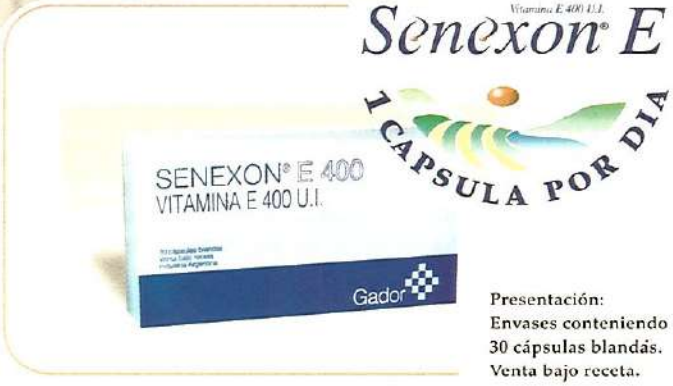
Senexon® E

Unico antioxidante con vitamina E de origen natural



Vitamina E natural

- Mayor capacidad y potencia antioxidante.
- Previene las complicaciones cardiovasculares en pacientes con insuficiencia renal crónica.
- Protege a las LDL de la oxidación en la enfermedad coronaria isquémica.
- Disminuye la activación de los factores oxidativos que inducen la apoptosis en células endoteliales y macrófagos.



Presentación:
Envases conteniendo
30 cápsulas blandas.
Venta bajo receta.

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

eficacia, con menor incidencia de efectos adversos y abandonos del tratamiento con allopurinol que con benznidazol o nifurtimox. Las diferencias con el grupo "No-tratados" fueron estadísticamente significativas para las tres. De 902 infectados sin cardiopatía durante un período de 5 años promedio se estableció una incidencia del 4,8% de manifestaciones electrocardiográficas sugestivas de miocardiopatía chagásica. Luego de un seguimiento similar de 165 chagásicos cardiópatas leves se estableció que la incidencia de progresión de la cardiopatía chagásica fue del 24,8%. Luego de finalizado el período de seguimiento se encontraron evidencias de progresión del daño miocárdico en 120 pacientes "No-tratados" y en 31 "Tratados" (17,9% y 5,8%, respectivamente; p = 0,0000001). Las complicaciones en el transcurso de la evolución se comprobaron en 113 de los "No tratados" y en 19 de los "Tratados" (16,9% y 3,5%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p = 0,0000001). La mortalidad en el transcurso de la evolución se comprobó en 37 de los "No-tratados" y en 7 de los "Tratados" (5,5% y 1,3%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p = 0,00019). En conclusión, parecería que una mayor precocidad en la instauración del tratamiento antiparasitario aumentaría las posibilidades de que este sea efectivo, así como también las probabilidades de prevenir o disminuir la incidencia de cardiopatía en infectados crónicos o de detener su evolución y disminuir su morbimortalidad en los pacientes con cardiopatía ya instalada.

Estudio preliminar sobre el efecto de la simvastatina en la enzima convertidora de la angiotensina 297

Preliminary study on simvastatin effect in angiotensin converting enzyme activity

CESAR A. BUSTAMANTE y col

En el presente trabajo se evalúa el efecto de la simvastatina sobre la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) de suero, en ratas espontáneamente hipertensas (REH), para establecer una posible relación entre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y la biosíntesis del colesterol. Ratas Wistar Kyoto (WKY) fueron usadas como controles. A REH machos y hembras de 60 días de edad se les suministró una dosis oral de simvastatina (20 mg/Kg/día) durante 30 días. Los niveles de triglicéridos (TG) y del colesterol (COL) de las REH fueron significativamente más altos que los de las ratas WKY. El tratamiento en REH machos redujo de manera significativa los TAG y el COL (10,3% y 16,7%, respectivamente). Porcentajes aún mayores de reducción se obtuvieron en las REH hembras. El colesterol de las HDL en REH fue significativamente más bajo que en sus respectivos controles. La simvastatina provocó un aumento significativo del C-HDL en ambos sexos. La actividad de la ECA en suero estaba elevada en las ratas REH; el tratamiento logró una disminución del 52,4% de la actividad de esta enzima. Concluimos que el tratamiento con simvastatina a corto plazo no sólo reduce los niveles de COL y TG en REH, y aumenta los niveles de C-HDL, como lo informa la literatura, sino que también disminuye los niveles de la ECA, demostrando una relación entre la vía de la biosíntesis del colesterol y el SRAA. Pero desconocemos los mecanismos moleculares involucrados en esta relación.

Contribución de la ecocardiografía Doppler durante el ejercicio en la evaluación de pacientes portadoras de estenosis mitral 303

Exercise echo-doppler in the evaluation of patients with mitral stenosis

OSCAR F. SANCHEZ-OSELLA y col

Este estudio fue diseñado con el objetivo de determinar la contribución de la ecocardiografía Doppler de esfuerzo en la evaluación de pacientes portadores de estenosis mitral reumática. Se estudiaron 41 pacientes mujeres portadoras de estenosis mitral leve a moderada en condición de reposo, durante el ejercicio y postesfuerzo, eligiendo finalmente a 22 pacientes sin ninguna otra anormalidad asociada quienes fueron divididas en dos grupos, uno sin cirugía previa (SGr) y el otro integrado por pacientes que habían tenido comusirotomía mitral (CGr). Los resultados fueron comparados con un grupo de 10 individuos normales (NGr). Un aumento del área valvular mitral inducido por el ejercicio se observó en el 36% de las pacientes SGr, el 27% de CGr y el 80% de NGr. En el grupo SGr el índice de flujo basal fue de 77,5 ml/cm^2 (± 14,5), en el grupo CGr fue de 68,8 ml/cm^2 (± 19,6) y en el grupo NGr fue de 21 ml/cm^2 (± 3,9). El índice de flujo fue la determinación hemodinámica más importante en todos los grupos. El aumento del gradiente medio fue significativo en todos los grupos ($p < 0,001$). El tiempo de recuperación en el grupo SGr fue de 8,4 ± 3,1 min, en el CGr fue de 7,5 ± 4,9 min y en el grupo NGr fue de 4,8 ± 1,5 min. El tiempo de recuperación resultó un índice de adaptación pulmonar. Se hizo evidente que la importancia hemodinámica de la estenosis mitral es resultado de factores múltiples, tales como:

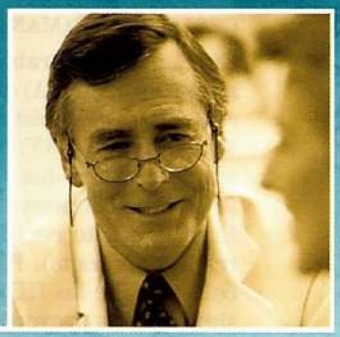
losartan

COZAAREX®

Antagonista de la Angiotensina II



CONFIANZA



SATISFACCIÓN



RESULTADOS

Excelente opción

para la mayoría de los pacientes hipertensos

MSD

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Av. del Libertador 1410 - Vicente López
0800-8888MSD(673)
www.merck.com

Antes de prescribir sírvase consultar la circular de los productos

®Marca Registrada de E.I. du Pont de Nemours & Company, Willmington, Delaware, U.S.A.

03-02-CZR-01-RA-2032-J

el área valvular basal y su aumento durante el ejercicio, las variaciones de la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco, la adaptación pulmonar, la función ventricular, la precarga y la postcarga. Como las modificaciones de estas variables no son predecibles en condiciones de reposo, la evaluación mediante el eco Doppler de esfuerzo demostró su utilidad. Este estudio está formalmente indicado cuando no existe concordancia entre los hallazgos del eco Doppler en reposo y los datos de la clínica o la sintomatología.

4. CIENCIAS BASICAS

¿Por qué se atonta el miocardio? 311

Why myocardium stuns?

NESTOR GUSTAVO PEREZ

El atontamiento miocárdico es una disfunción mecánica postisquémica que se caracteriza por una disminución de la respuesta al Ca^{2+} de los miofilamentos como consecuencia de la degradación parcial de la proteína contráctil troponina I (TnI). La ausencia de necrosis hace que el atontamiento sea un fenómeno plenamente reversible aunque la disfunción contráctil puede persistir por varias horas o aún días. El aumento de la producción de especies reactivas del O_2 y la sobrecarga de Ca^{2+} durante el período de isquemia y reperfusión han sido las dos hipótesis más importantes que han tratado de explicar dicha disfunción. Sin embargo, en la actualidad existen cada vez más evidencias de que estas dos hipótesis no se excluyen entre sí sino que podrían formar parte de un mismo proceso fisiopatológico. La interrupción del flujo coronario conduce a la caída del pH intracelular (pH_i) lo cual activa al intercambiador Na^+/H^+ (NHE); esto lleva a un aumento de la concentración intracelular de Na^+ ($[Na^+]_i$) y al consecuente aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$) a través del intercambiador Na^+/Ca^{2+} (NCX). Por otra parte, el estrés oxidativo también puede conducir a la sobrecarga de Ca^{2+} siendo ésta, a su vez, un potente estímulo para la producción de más radicales libres, redundando en una suerte de retroalimentación positiva. El NHE es activado todavía más durante la reperfusión temprana al restablecerse el pH extracelular, lo cual conduce a un aumento todavía mayor de la $[Ca^{2+}]_i$. El Ca^{2+} citosólico aumentado provoca la activación de las proteasas, entre las que se destaca la calpaína I que, atacando el aparato contráctil, conducirá a la degradación de la TnI y la consecuente disminución de la respuesta al Ca^{2+} de los miofilamentos. Es interesante destacar la existencia de un mecanismo endógeno de protección contra la injuria por isquemia y reperfusión que ha sido llamado preacondicionamiento isquémico (PI), cuyos efectos beneficiosos han sido probados no sólo contra el infarto sino también contra el atontamiento.

5. CASOS CLINICOS

Terapia de resincronización biventricular en la insuficiencia cardíaca. Reporte del primer caso en el Nordeste argentino 320

Biventricular resynchronization therapy in heart failure. Report of the first case in Northeast Argentina

ALEJANDRO VENTURA y col

La terapia de resincronización biventricular se recomienda en pacientes portadores de insuficiencia cardíaca sintomática con ritmo sinusal, bloqueo completo de rama izquierda y una duración del QRS > 150 milisegundos, como un promisorio recurso para casos refractarios. En este artículo reportamos el primer implante de un resincronizador biventricular en la región nordeste de la Argentina y describimos la técnica del implante. El paciente, de sexo masculino y 79 años de edad, era portador de una insuficiencia cardíaca en etapa terminal y un bloqueo completo de rama izquierda. El efecto inicial de la terapia fue una importante disminución del grado de regurgitación mitral y de la duración del QRS. La clase funcional mejoró de manera significativa y en la actualidad el paciente está asintomático.

LÍNEA CARDIOLÓGICA ROEMMERS

80 ANIVERSARIO ROEMMERS

CORBIS®

BISOPROLOL



COBERTURA CARDIOVASCULAR TOTAL

EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Eficaz y seguro en pacientes con diabetes, dislipemia, dializados y seniles, respetando y mejorando la función sexual.

EN LA CORONARIOPATÍA

Actúa favorablemente sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca como marcador de pronóstico.

EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Mejora la sobrevida de pacientes con insuficiencia cardíaca clase III y IV.

ROEMMERS

CONCIENCIA POR LA VIDA

www.roemmers.com.ar

6. RIESGO QUIRURGICO

Evaluación preoperatoria cardiovascular en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca 325
Cardiovascular preoperative assessment in patients undergoing non-cardiac surgery

RAUL J. BARCUDI y col

En general, las operaciones no cardíacas se han relacionado con mortalidad baja (0,15-0,3%), y las complicaciones ocurren a una tasa muy pequeña. Es tarea del médico consultor identificar pacientes que tienen riesgo bajo y que pueden someterse a una intervención quirúrgica con muy baja probabilidad de complicaciones y separarlos de aquellos que tienen un riesgo intermedio o alto en base a criterios clínicos y, bajo circunstancias particulares, pruebas cardíacas especializadas. Los problemas clínicos deben estabilizarse y es necesario que el personal quirúrgico tenga guías para la aplicación de medicamentos cardíacos, la vigilancia perioperatoria del corazón y la atención postoperatoria de cualquier complicación cardiovascular que ocasiona tantas muertes y fenómenos mórbidos como todas las otras causas combinadas (insuficiencia de órgano, apoplejía, infección). En virtud de lo antedicho, es necesario que los médicos consultores estén en íntima relación con anestesistas y cirujanos, evalúen los pacientes y calculen la reserva cardiopulmonar antes de emprender cualquier tipo de operación no cardíaca.

7. REVISION

Miocardiopatía/displasia arritmogénica de ventrículo derecho: revisión del diagnóstico, pronóstico y tratamiento 334

Arrhythmogenic right ventricular dysplasia cardiomyopathy. A review of the diagnosis, prognosis and treatment

RAUL J. FRANCES

La miocardiopatía/displasia arritmogénica de ventrículo derecho es una nueva forma de enfermedad del músculo cardíaco cuya característica relevante es provocar muerte súbita en individuos jóvenes. Afecta predominantemente al ventrículo derecho, provocando el reemplazo del miocardio normal por tejido adiposo o fibroadiposo. Se ha observado la existencia de familias afectadas y se ha comprobado la existencia de una base genética de la enfermedad. El patrón hereditario es, en general, autosómico dominante. No obstante es frecuente la existencia de casos aislados. La manifestación clínica relevante es la taquicardia ventricular, sostenida o no, con imagen de bloqueo de rama izquierda, aunque también se observan casos con falla cardíaca derecha o global. Con la utilización de criterios electrocardiográficos y ecocardiográficos apropiados, y de la resonancia magnética pueden ser identificados la mayoría de los pacientes. La ventriculografía de contraste o la biopsia endomiocárdica se utilizan cuando los métodos no invasivos no son concluyentes.
Las modalidades terapéuticas incluyen la terapia con drogas antiarrítmicas guiada por estimulación ventricular programada, la ablación por radiofrecuencia y la cirugía. Los defibriladores implantables, solos o en combinación con la terapia medicamentosa, están adquiriendo mayor importancia en la terapéutica de esta enfermedad. Se están realizando estudios a largo plazo que, incluyendo un gran número de pacientes, permitirán aseverar el pronóstico de la enfermedad con mayor precisión.

8. HOSPITALIA 2000

III Reunión de los Servicios de Cardiología de los Hospitales Italianos de Argentina 13 y 14 de octubre 2000 344

9. 1er CONGRESO VIRTUAL DE CARDIOLOGIA 355

10. MENSAJE DEL PRESIDENTE DE LA FAC 385

11. NOTICIAS DE LA FAC 386

12. FUNDACION FAC 387

13. RECERTIFICACION DEL TITULO DE ESPECIALISTA 388

ESAOTE
THE IMAGE OF INNOVATION

ArchiMed

CSQ MED EN 46001 — CSQ IQNet EN ISO 9001



P80 Power

Electrocardiógrafos digitales
12 derivaciones simultáneas
* P80 tres canales
* P80 Six seis canales
* P80 Power seis canales con pantalla
* Software de interpretación adulta y pediátrica



Archimed Formula

Sistema completo para
Ergometría de alto nivel
Admite cicloergómetros y bandas ergométricas manuales y automáticas
Impresora térmica y laser



Archimed 4220

Impresora termica y laser
Software para diagnóstico
Software para ergometría
Salida para monitor color SVGA
Textos y comandos en español
Batería incorporada

Serv. al Cliente : 0800-222-8347
E-Mail : fridimex@satlink.com
Web : www.fridimex.com

Fridimex s.a.

Av. Estado de Israel 4237 (1185) Buenos Aires

Tel.: (011) 4866-0240
Fax: (011) 4866-0818

---

delmar MEDICAL

En 1963 Del Mar introdujo en el mundo, la tecnología Holter. Ahora luego de decenas de miles de analizadores y grabadores vendidos **delmar** *continúa liderando e innovando en el mundo de la cardiología ambulatoria*

TÜV PRODUCT SERVICE — ISO 9001/EN46001 Registered Company

Impresario e Impresario Aria

dos productos revolucionarios para el mundo de la cardiología ambulatoria

Impresario

un sistema de análisis Holter con la potencia y confiabilidad de **delmar** *y la flexibilidad de* **Windows (MS)** *.... con un nuevo nivel de excelencia !*
Probado con las bases de datos de la American Heart Association y del MIT, los algoritmos de análisis sorprendieron por el nivel de precisión en la detección de los diferentes complejos, ... más del 99,4 % en ambos casos !

Impresario Aria

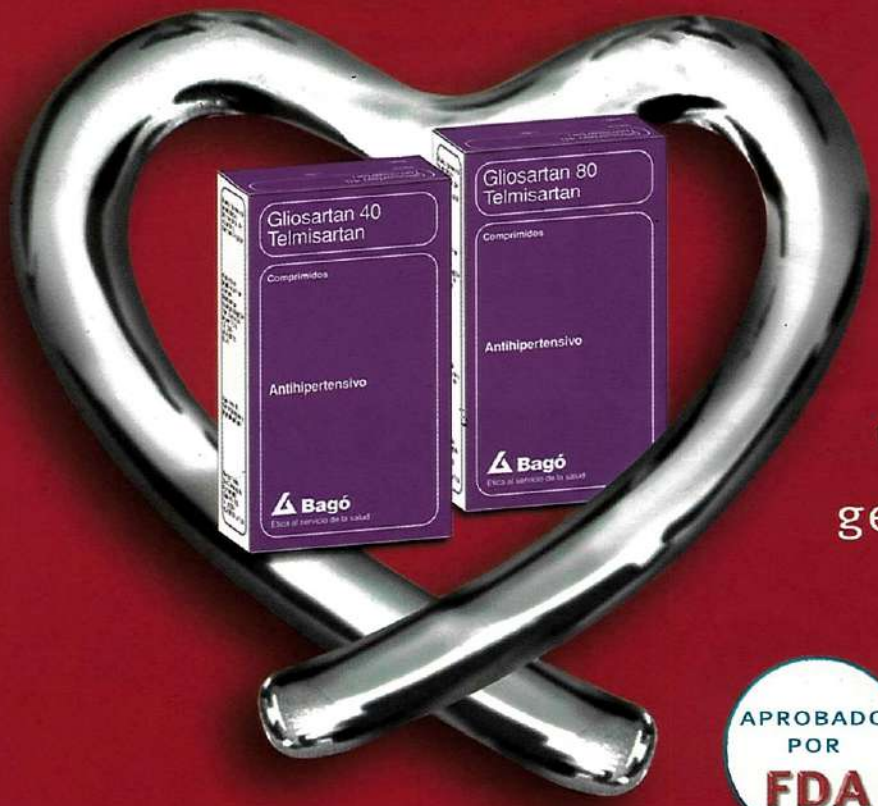
una nueva manera de registrar el e.c.g. Holter

Simplificado diseño sin medios magnéticos removibles.
El tamaño de un "pager" pesando menos de 50 gr.
No utiliza cable paciente !
Tres canales, 24 horas, sin compresión de datos !



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

ELECTROCARDIOGRAFOS

INNOMED

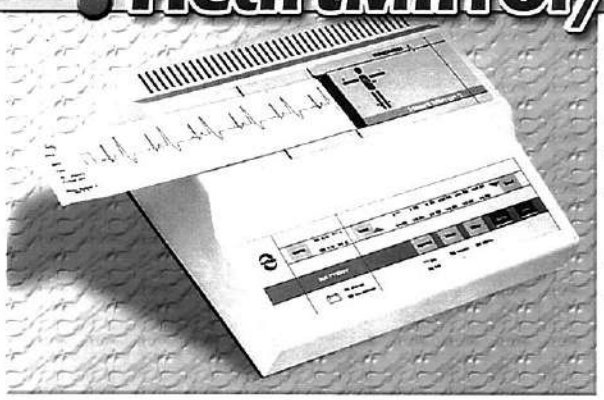
CE 0120

HeartMirror 3D



- Electrocardiógrafo digital de 3 canales.
- Sin agujas. Impresora térmica matricial. Autocero.
- Impresión automática o manual.
- Detección audible de latido.
- Display para monitoreo. Conexión a PC opcional.
- Alimentación dual. Batería incorporada.
- Robusto, liviano (800 g). Maletín de transporte.
- Fácil de usar. Electrodos tipo "pinza".

HeartMirror/1 IKO



- Electrocardiógrafo digital de 1 canal.
- Sin agujas. Impresora térmica matricial.
- Autocero. Impresión automática o manual.
- Detección audible de latido.
- Alimentación dual. Batería incorporada.
  Robusto y liviano (1.2 kg).
- Maletín de transporte. Fácil de usar.
- Electrodos tipo "pinza".

Heart Screen 80G y 112D



- Electrocardiógrafos digitales de 12 canales.
- Display para monitoreo de 3 canales
  (HS-112D) ó 1 canal (HS-80G).
- Sin agujas. Impresora térmica matricial.
- Autocero. Impresión automática o manual.
- Detección y registro de marca paso.
- Canal de oximetría opcional.
- Memoria de estudios.
- Conexión a PC. Alimentación dual.
- Bateria incorporada. Robusto, liviano.
- Software para mediciones e interpretación
  opcional. Maletín de transporte.
- Fácil de usar. Electrodos tipo "pinza".

Monitor OxyCard

- Monitor ambulatorio de ECG y Oximetría.
- Pequeño y liviano. Memoria para 200 estudios.
- Electrodos integrados. Alta confiabilidad.
- Encendido automático con registro inmediato.
- Alarmas por F.C., nivel de ST y oximetría.
- Cable paciente para monitoreo contínuo opcional.
- Conexión a PC opcional.



DIGIMED

INCREIBLE PRECIO

Financiación - Tarjetas de Crédito

DIGIMED S.A. Giribone 1002 (C1427CAN) - Capital Tel.: (5411) 4555-3322 Fax: (5411) 4551-8377

Visite nuestra página web: **www.digimed.com.ar** Email: **ventas@digimed.com.ar**

InSync:
Sistema para la resincronización ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca

InSync 8040:
Sistema de estimulacion para resincronización cardíaca



InSync ICD 7273:
Sistema de estimulación para resincronización cardíaca y tratamiento de arritmias



Talcahuano 178 2° piso
C1013AAD Capital Federal
Tel.4381-5552/9774 4383-9352
Fax: 4372-6267

Medtronic
When Life Depends on Medical Technology

MOBIL GRAPH®

24h ABP-CONTROL

PRESUROMETRO AMBULATORIO 24 HS.



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
	Diastólica 30–195 mmHg

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.

* Si desea obtener una copia con las validaciones de las distintas Sociedades de Cardiología mundiales, solicítela telefónicamente o por mail.

Representante exclusivo para Argentina

CARDIOSISTEMAS S.R.L.

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

EXTREMADO RENDIMIENTO

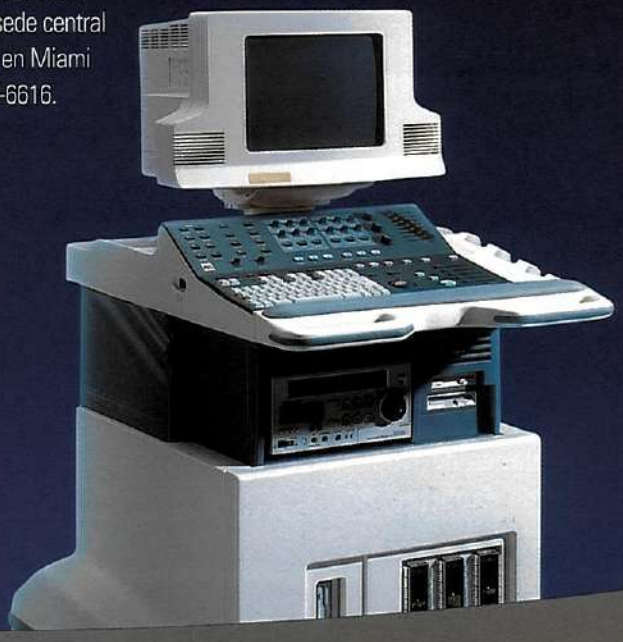
Mire hacia el futuro con el desempeño superior del sistema HDI® 5000CV

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

El Holter Inteligente

HCI TR 2f con Ergometría



Tres equipos en uno:

- Holter.
- Protocolo para ergometría.
- Monitoreo ECG.

El Equipo incluye

- Un Analizador Ambulatorio con funda de cuero.
- Data Transfer (Interfase).
- Software bajo Windows.
- Maletín para transporte.

Características exclusivas

- Garantía extendida con seguro adicional contra robo o pérdida.
- Un sistema de inmejorable relación calidad/ precio/ costos.
- Totalmente en cuotas, sin anticipo (tres estudios por mes cubren la cuota).
- Amplios planes de financiación.
- Producto de exportacion.

Ventajas

- Sin cassette ni partes móviles.(silencioso)
- Garantía total por 1 año.
- Monitoreo en pantalla.
- Display alfanumérico.
- Memoria en estado sólido.
- Sin costo de mantenimiento.
- Compatible con cualquier PC e impresora.
- Obtención de la información clasificada en solo 3 minutos.
- Livianos y resistentes.
- Provee un informe inmediato.
- Simple manejo.

24 ctas. de $ 174.-

Contáctenos en:

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

SERVICIOS COMPUTADOS

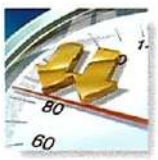
Para el control de la HTA



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

FDA APROBADO LOSARTAN

PAXON®

losartan 50mg

CONTROL EFECTIVO
DE SU PACIENTE
HIPERTENSO

PAXON® D

LOSARTAN 50mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg



UN NUEVO DISEÑO
PARA UN MEJOR
DESCENSO

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

Gador en Cardiología

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

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

Destrombosis (Detrombosis). De un pasado de fibrinólisis a un presente de destrombosis

HECTOR L. LUCIARDI, SOFIA G. BERMAN, JUAN A. MUNTANER, PEDRO W. LOBO, FERNANDO DE LA SERNA

En el mecanismo de coagulación intervienen distintos zimógenos plasmáticos que circulan en forma inactiva. Son los factores de la coagulación que se activan secuencialmente dando lugar a la formación de enzimas activas que culminan con la formación de trombina la cual, al actuar sobre el fibrinógeno, forma la malla de fibrina[1].

La ruptura de la placa libera factores altamente trombogénicos que activan las plaquetas y la cascada de la coagulación, cuyo resultado es la formación del trombo intracoronario[2]. La trombosis coronaria es un proceso inicialmente dinámico, con deposición de fibrina y plaquetas, y lisis parcial simultánea[3].

Es interesante analizar la anatomía del trombo oclusor de la arteria relacionada con el infarto de miocardio con supradesnivel del ST. Este incluye múltiples elementos: plaquetas, trombina y una malla de fibrina. Un coágulo fresco contiene gran cantidad de plaquetas y fibrina (*coágulo blanco*). Las plaquetas son el corazón del trombo coronario[4]. El nido del *coágulo blanco* es típicamente un componente pequeño en relación con el "trombo rojo" rico en fibrina y eritrocitos. A medida que pasa el tiempo, el coágulo contendrá mayor cantidad de fibrina, eritrocitos y glóbulos blancos, y se volverá más estable (*coágulo rojo*)[5].

El interjuego dinámico entre los factores que promueven la trombosis *versus* los que promueven la trombólisis (procesos opuestos, dinámicos y simultáneos) se desvió a favor de la trombosis[6].

Aunque los agentes trombolíticos actúan sobre la red de fibrina, su uso se asocia con mayor actividad de trombina y con activación plaquetaria. La trombina, enzima coagulante por excelencia, es uno de los estímulos más potentes para la activación plaquetaria. El trombo plaquetario es muy resistente a la terapia fibrinolítica porque las plaquetas son especialmente ricas en PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno), el inhibidor natural más potente de la fibrinólisis. Como consecuencia, más plaquetas se agregan en respuesta a la terapia fibrinolítica; estas plaquetas segregan PAI-1 y sustancias vasoconstrictoras, estableciéndose así un círculo vicioso: *"a mayor actividad fibrinolítica, mayor tendencia trombótica"* [7].

En respuesta a la estimulación por la trombina, las plaquetas expresan en su superficie a los receptores GP IIb/IIIa, promoviendo enlaces cruzados por ligandos como el fibrinógeno, aportando así mayor superficie para la formación del complejo protrombinasa y la generación adicional de trombina[8].

De este modo, la injuria de la pared vascular, el trombo remanente rico en plaquetas (resistente a la trombólisis) y la activación plaquetaria adicional pueden promover la reoclusión temprana luego de una trombólisis inicialmente exitosa. La terapia antiplaquetaria puede influir positivamente este balance de reperfusión temprana/reoclusión. Esto ya ha sido sugerido por los resultados del estudio ISIS-2[9].

El fibrinógeno juega un papel significativo en la agregación plaquetaria, al mantener unidas a las plaquetas activadas mediante su ligadura con el receptor de glicoproteínas IIb/IIIa, y en la formación de fibrina, al actuar como sustrato para la polimerización de las fibras de fibrina[10].

Debido a la importancia crucial del fibrinógeno, se han desarrollado numerosas estrategias para inhibir su acción, tanto en la formación de fibrina como en la agregación plaquetaria.

Se han diseñado dos aproximaciones terapéuticas en este sentido. La primera es la *fibrinólisis*, que implica un ataque directo al trombo mediante el uso de agentes que activan la plasmina. La segunda es una categoría más general que incluye a todas las aproximaciones "menos agresivas" para eliminar el trombo, excluyendo a la fibrinólisis. Estas aproximaciones han sido denominadas *dethrombosis* por

Curso Superior de Médico Cardiólogo. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán.
e mail: hectorlucas@sinectis.com.ar

Muhlestein, lo que nos ha impulsado a imitar la palabra, incorporando a la jerga médica la denominación *destrombosis*[10].

La destrombosis es una aproximación terapéutica para disolver al trombo recientemente formado sin usar las potentes terapias fibrinolíticas.

La terapia fibrinolítica es altamente efectiva en el tratamiento de la trombosis coronaria oclusiva asociada con infarto agudo de miocardio (IAM)[11] pero no lo es en el manejo de la angina inestable (AI)[12] y es aún "menos que efectiva" en el tratamiento de la trombosis periprocedimiento en el laboratorio de hemodinamia[13].

La explicación de estos resultados discordantes de la terapia fibrinolítica estaría relacionada con algunos efectos negativos de la misma: la disección hemorrágica, la cicatrización incompleta de la íntima y los efectos procoagulantes o de activación plaquetaria.

Cuando la arteria coronaria está completamente ocluida, como en el IAM, la necesidad de lograr reperfusión rápida supera los riesgos. No sucede lo mismo en la AI, en la cual existe al menos algún grado de perfusión coronaria. Esto llevó a la búsqueda de una terapia "menos agresiva" pero efectiva, como la destrombosis[10].

Las estrategias propuestas para lograr la destrombosis son: antifibrina, antiplaquetarias y de desfibrinogenación.

La estrategia más común para prevenir la formación de fibrina (*estrategias antifibrina*) es el uso de heparina, que bloquea la producción de trombina, el mayor catalizador para la formación de fibrina.

En estudios experimentales en arteria carótida[14] y en sujetos voluntarios sanos[15], las altas dosis de heparina lograron la lisis de los trombos.

La hipótesis de que a través de la inhibición de la trombina podría acelerarse el curso de la *destrombosis* fue evaluada con el uso de protocolos agresivos de anticoagulación con heparina en el IAM[16,17], en la AI[18] y en intervenciones coronarias percutáneas[19].

El flujo TIMI grado 3 (normal) en la arteria relacionada con el infarto ha sido reconocido, desde los comienzos de la década del 90, como el objetivo de la terapia de reperfusión, por el beneficio en sobrevida asociado con su presencia[20].

En el estudio HEAP se alcanzó flujo TIMI grado 3 a los 90 minutos en el 31% de los pacientes tratados con altas dosis de heparina (bolo de 300 U/Kg) *versus* el 9% en el grupo control. La terapia temprana (< 2 horas) se asoció con mayor éxito. En general la heparina es inefectiva sobre la trombina ligada al coágulo, pero esto puede no ser cierto en trombos muy frescos[16]. Aparentemente la naturaleza de los coágulos muy frescos los hace accesibles a la heparina.

Al aumentar la incidencia de reperfusión espontánea, el tratamiento agresivo con heparina induciría la destrombosis durante el IAM, pero en la AI no sería más efectivo que el uso de dosis conservadoras, y sí parecería inducir un efecto protector durante las intervenciones coronarias percutáneas.

La *hirudina*, potente inhibidor natural directo de la trombina, no requiere de cofactores para su acción y no tiene inhibidores endógenos conocidos. Al unirse a 2 sitios de la molécula de trombina (unión covalente específica) es un inhibidor altamente específico[21].

La inhibición directa de la actividad de la trombina con r-hirudina evitaría el crecimiento del trombo y disolvería al trombo mural preexistente, asociada con bajos niveles de anticoagulación[22].

La inhibición indirecta de la trombina con heparina, o directa con r-hirudina, acelera significativamente la trombólisis del trombo oclusivo rico en plaquetas, pero sólo la r-hirudina eliminaría, o casi eliminaría, al trombo residual[23].

En estudios experimentales, la hirudina fue capaz de inducir destrombosis 30 minutos después de la formación del trombo[24], destacándose su capacidad para actuar sobre la trombina ligada a la fibrina, propiedad de la cual carece la heparina.

La terapia antitrombínica directa ideal debería tener un potente efecto antitrombótico con bajos niveles de anticoagulación, bloquear o minimizar el crecimiento del trombo mural luego de la injuria vascular profunda, inhibir las plaquetas y la deposición de fibrinógeno/fibrina, bloquear el crecimiento del trombo sobre el trombo preexistente, promover la *destrombosis* o lisis endógena, tener un rápido comienzo de acción y niveles sanguíneos estables, ser fácil de monitorizar y tener un aceptable perfil de seguridad. Una limitación de esta terapia es que, hasta el presente, ningún inhibidor directo de la trombina ejerce un efecto prolongado después de la suspensión del tratamiento[6].

Durante las primeras horas de formación del trombo intracoronario, la agregación plaquetaria jugaría un papel más importante que la formación de fibrina.

Los inhibidores plaquetarios (*estrategias antiplaquetarias*) también han sido empleados para inhibir el papel del fibrinógeno en la agregación plaquetaria. Estos inhibidores incluyen a aquellos que inhiben indirectamente la ligadura del fibrinógeno con los receptores GP IIb/IIIa, como la aspirina, la ticlopidina y el clopidogrel[25], y a los antagonistas de los receptores GP IIb/IIIa, como el abciximab, el tirofiban y el eptifibatide[26], que previenen directamente su ligadura. Los antagonistas de los receptores IIb/IIIa han demostrado su efectividad para prevenir complicaciones clínicas mayores asocia-

das con los síndromes coronarios agudos (SCA)[27-29].

La ligadura del fibrinógeno con los receptores GP IIb/IIIa no es irreversible; por lo tanto, potencialmente, los antagonistas GP IIb/IIIa no sólo prevendrían la mayor agregación plaquetaria sino que también inducirían la destrombosis a través de la disolución de los agregados plaquetarios ya formados[10].

La inhibición de los receptores de la GP IIb/IIIa previene la agregación plaquetaria, reduciendo así tanto a la masa trombótica como a la plataforma para una futura generación de trombina[30]. Se ha documentado que la inhibición de estos receptores ejerce un beneficio sobre el fenómeno de *no reflow*, probablemente tanto por la prevención de la embolización distal de agregados plaquetarios y leucocitarios que obstruyen las pequeñas arteriolas, como por la inhibición de la inapropiada vasoconstricción asociada con mediadores derivados de las plaquetas[31].

El perfil de seguridad de estos inhibidores sería el resultado de la preservación de la adhesión plaquetaria, la cual se mantiene intacta a pesar del bloqueo del receptor del fibrinógeno[7].

El *abciximab*[32] (fragmento de anticuerpo monoclonal), a través de su capacidad no selectiva de bloquear la acción del receptor de vitronectina y la generación de trombina activada por las plaquetas y por el factor tisular, previene la mayor formación de fibrina. En adición a sus efectos antiplaquetarios y anticoagulantes ha demostrado revertir el proceso trombótico y disolver los coágulos ricos en plaquetas formados recientemente.

Esta droga debilita la estructura del coágulo al bloquear la ligadura a las plaquetas del factor XIII activado, y también reduce la retracción del coágulo mediada por plaquetas. Existen evidencias de que inhibe la reacción de liberación de los gránulos alfa y de los gránulos densos plaquetarios, disminuyendo la concentración local de los inhibidores de la trombólisis, como el PAI-1 y el inhibidor plasmático alfa-2[33].

La inhibición de la acumulación plaquetaria por el abciximab puede disolver al coágulo en formación al aumentar su susceptibilidad a la *fibrinólisis endógena*. Existiría un efecto acelerador del abciximab sobre la fibrinólisis dependiente del endotelio[34].

Al disminuir la tendencia del trombo a crecer y al aumentar su porosidad, el abciximab promueve la penetración de los agentes trombolíticos más profundamente en el coágulo, permitiendo una trombólisis más rápida y extensa: *facilitación de la trombólisis*[35].

Los resultados de los estudios TAMI 8 con Abciximab, IMPACT-AMI[36] con eptifibatide y PARADIGM[37] con lamifiban, sugieren que los inhibidores de las GP IIb/IIA pueden facilitar la lisis del coágulo en pacientes con IAM con supradesnivel del ST, tratados con terapia fibrinolítica, probablente por desagregación plaquetaria activa[7].

La destrombosis es una propiedad del abciximab frecuentemente informada por el laboratorio de hemodinamia.

Gold y colaboradores[34] observaron un incremento del flujo, de por lo menos un grado TIMI, en el 85% de los pacientes tratados con abiciximab 10 minutos antes de la realización de angioplastia primaria por IAM.

En el estudio GRAPE[5], diseñado para valorar en la sala de emergencia el efecto del abciximab sobre la permeabilidad coronaria en los IAM destinados para angioplastia primaria, se obtuvo flujo TIMI grado 3 en el 18% de los pacientes a los 45 minutos de la administración endovenosa del antagonista del receptor GP IIb/IIIa más aspirina y heparina.

En el SPEED[38], estudio randomizado de abciximab en IAM con o sin terapia fibrinolítica en bajas dosis, la administración de abciximab solo se asoció con flujo TIMI grado 3 a los 60 minutos en el 23% de los pacientes.

El estudio SPEED GUSTO-4 Pilot[39] demostró que la estrategia combinada de inhibición plaquetaria potente (abciximab) y trombólisis (dosis reducida de reteplase) mejora la permeabilidad de la arteria relacionada con el infarto, comparada con la utilización de abciximab solo o con dosis completa de reteplase. La angioplastia primaria facilitada por la combinación de abciximab y dosis reducida de reteplase fue segura y efectiva.

En el estudio TIMI-14[35], la frecuencia de flujo TIMI grado 3 a los 90 minutos, en pacientes tratados con abciximab solamente, fue del 32%; en los pacientes que recibieron solamente alteplase fue del

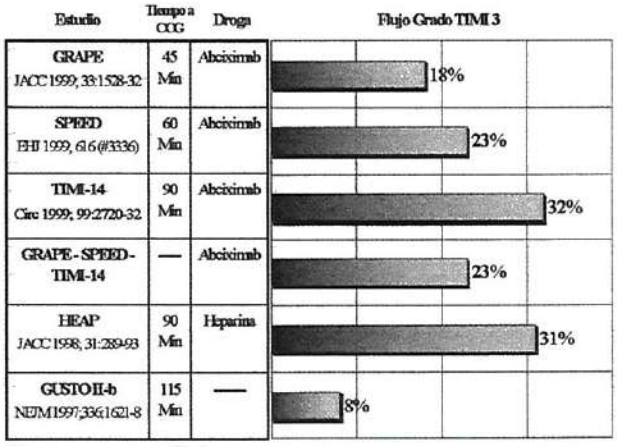


Figura 1. Capacidad para causar destrombosis

57%, y del 77% en el grupo tratado con alteplase (50 mg) más abciximab.

Tomados en conjunto[38], los estudios GRAPE[5], SPEED[38] y TIMI-14[35] mostraron una frecuencia significativamente mayor de flujo TIMI grado 3 preangioplastia que la rama angioplastia del subestudio GUSTO-IIb[40]. Este porcentaje, 8%, fue similar a la frecuencia espontánea de flujo TIMI grado 3 encontrada en el clásico estudio TIMI I[41] y en las ramas control de los estudios con heparina en altas dosis[16,17] (Figura 1). Parecería haber una tendencia tiempo-dependiente del abciximab para lograr flujo TIMI grado 3.

Algunas fracciones purificadas de venenos de serpientes tienen la capacidad de clivar al fibrinopéptido A del fibrinógeno, lo cual resulta en una reducción significativa del fibrinógeno plasmático (*estrategias de desfibrinogenación*)[42]. Se ha propuesto que esta disminución del fibrinógeno tiene propiedades destrombóticas porque reduce la formación de fibrina y también la agregación plaquetaria, ya que la vía final común de ésta requiere fibrinógeno.

Los agentes que afectan a la formación de fibrina y los que afectan a la agregación plaquetaria jugarían un papel importante en la destrombosis y, aunque con potencia menor que la trombólisis estándar, ofrecerían mayor beneficio en determinadas situaciones clínicas.

Es factible iniciar la reperfusión coronaria sin emplear activadores exógenos del plasminógeno, mediante el bloqueo de la agregación plaquetaria, evitando simultáneamente la generación de fibrina con heparina[43]. La reperfusión no trombolítica es posible.

De manera que las estrategias propuestas para lograr la destrombosis (antifibrina, antiplaquetarias y de desfibrinogenación), empleadas precozmente, pueden inducir reperfusión y además facilitar el éxito de la fibrinólisis y de la angioplastia primaria.

Bibliografía

1. Scazziota A, Altman R: El mecanismo de la hemostasia normal. Cuadernos de Trombosis. Infomed, Tomo I, 1999, pp 9-27.
2. Pifarre R: Thrombosis and cardiovascular disease. Med Clin N Am 1998; 82: 511-522.
3. Gold HK, Coller BS, Yasuda T y col: Rapid and sustained coronary artery recanalization with combines bolus injection of rt-PA and monoclonal antiplatelet GP IIb/IIIa antibody in a canine preparation. Circulation 1988; 77: 670-677.
4. Falk E, Shah PK, Fuster V: Coronary plaque disruption. Circulation 1995; 92: 657-671.
5. Lambert FM, van der Merkhof MD, Zijlstra F y col: Abciximab in the treatment of AMI eligible for primary percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of the glycoprotein receptor antagonist patency evaluation (GRAPE) pilot study. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1528-1532.
6. Chesebro J: Direct thrombin inhibition superior to heparin during and after thrombolysis. Dose, duration and drug. Circulation 1997; 96: 2118-2120.
7. Topol EJ: Toward a new frontier in myocardial reperfusion therapy. Emerging platelet preeminence. Circulation 1998; 97: 211-218.
8. Coler BS: GP IIb/IIIa antagonists: pathophysiologic and therapeutic insights from studies of c7E3 Fab. Thromb Haemost 1997; 78: 730-755.
9. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected AMI: ISIS-2. Lancet 1988; 2: 349-360.
10. Muhlestein JB: Fibrin-fibrinogen and dethrombosis. Blood Coagulation and Fibrinolysis 1999; 10 (Suppl 1): S59-S62.
11. White HD, Van de Werf FJ: Thrombolysis for acute myocardial infarction. Circulation 1998; 97: 1632-1646.
12. Brochier M, Raynaud P, Rioux P y col: Thrombosis and thrombolysis in unstable angina. Am J cardiol 1991; 68: 105B-109B.
13. Ambrose JA, Almeida OD, Sjara SK y col: Adjunctive thrombolytic therapy during angioplasty for ischemic rest angina. Results of the TAUSA trial. Circulation 1994; 90: 69-77.
14. Cerceck B, Lew AS, Hod H y col: Enhancement of thrombolysis with tissue-type plasminogen activator by pretreatment with heparin. Circulation 1986; 74: 583-587.
15. Agnelli G, Borm J, Cosmi B y col: Effects of standard heparin and a low molecular heparin on fibrinolysis. Thromb Haemost 1988; 60: 311-313.
16. Verheugt FW, Liem A, Zijlstra F y col: High dose bolus heparin as initial therapy before primary angioplasty for acute myocardial infarction: results of the Heparin in Early Patency (HEAP) pilot study. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 289-293.
17. Braga JC, Estévez FP Estévez JP y col: Confirmation that heparin is an alternative means of promoting early reperfusion. Coron Artery Dis 1998; 9: 335-338.
18. Granger CB, Hirsh J, Califf RM y col: Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I trial. Circulation 1996; 93: 870-878.
19. Narins CR, Hillegass WB, Nelson CL y col: Relation between activated clotting time during angioplasty and abrupt closure. Circulation 1996; 93: 667-671.
20. Stadius ML: Angiographic monitoring of reperfusion therapy for AMI: TIMI grade 3 perfusion is the goal. Circulation 1993; 87: 2055-2057.
21. Markwardt F: The development of hirudin as an antithrombotic drug. Thromb Res 1994; 74: 1-23.
22. Meter B, Badimon J, Chesebro J y col: Dissolution of mural thrombus by specific thrombin inhibition with r-hirudin: comparison with heparin and aspirin. Circulation 1998; 97: 681-685.
23. Mruk J, Zoldhelyi P, Webster M y col: Does antithrombotic therapy influence residual thrombus after thrombolysis of platelet-rich thrombus?: Effects of r-hirudin, heparin, or aspirin. Circulation 1995; 93: 792-799.
24. Wysokinski W, McBane R, Chesebro JH y col: Reversibility of platelet thrombosis in vivo. Quantitative analysis in porcine carotid arteries. Thromb Haemost 1996; 76: 1108-1113.
25. Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J: The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. Ann Intern Med 1998; 129: 394-405.
26. Braunwald E, Maseri A, Armstrong PW y col: Rationale and clinical evidence for the use of GP IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. Eur Heart J 1998; 19 (supll D): D22-D30.
27. The CAPTURE Investigators: Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. Lancet 1997; 349: 1429-1435.

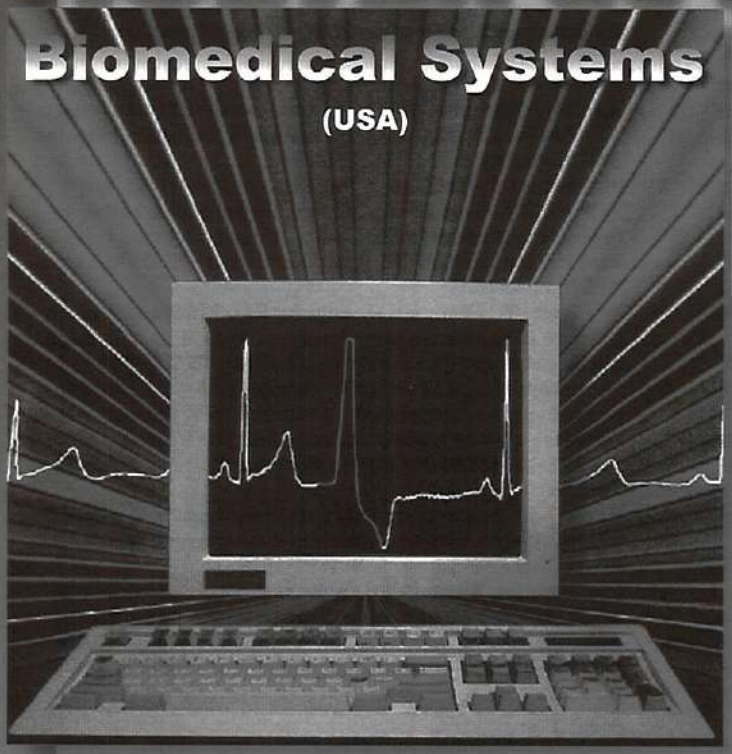
28. PURSUIT Trial Investigators: Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina Receptor Suppression Using Integrelin Therapy. N Engl J Med 19948; 339: 436-443.
29. PRISM-PLUS Study Investigators: Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors with tirofibanin unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndromes Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. N Engl J Med 1998; 338: 1488-1497.
30. Ambrose JA, Hawkey M, Badimon J y col: In vivo demonstration of an antithrombin effect of abciximab. Am J Cardiol 2000; 86: 150-152.
31. Théroux P, Willerson JT, Armstrong PW: Progress in the treatment of ACS. A 50 year perspective (1950-2000). Circulation 2000; 102: IV-2-IV-13.
32. Kereiakes DJ: IIb/IIIa in acute coronary syndrome: an evidenced-based approach. Am Heart J 2000; 139 (Suppl).
33. Coller BS: Augmentation of thrombolysis with antiplatelet drugs: overview. Coron Artery Dis 1996; 6: 911-914.
34. Gold HK, Garabedian HD, Dinsmore RE y col: Restoration of coronary flow in MI by intravenous chimeric 7E3 antibody without exogenous plasminogen activators: observations in animals and humans. Circulation 1997; 95: 1755-1759.
35. Antman EM, Giugliano RP, Gibso M y col, for the TIMI-14 Investigators: Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis. Results of the TIMI-14 Trial. Circulation 1999; 2720-2732.
36. Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G y col, for the IMPACT-AMI Investigators: Combined accelerated t-PA and platelet GP IIb/IIIa integrin receptor blockade with integrilin in AMI. Circulation 1997; 95: 846-854.
37. Moliterno DJ, Harrington RA, Krucoff MW y col, for the PARADIGM Investigators: More complete and stable reperfusion with platelet IIb/IIIa antagonism plus thrombolysis for AMI: the PARADIGM Trial. Circulation 1996; 94 (Suppl I): I-553 (Abstract).
38. Verheugt FW, Ohman EM, Antman EM: Emergency room infusion of abciximab speeds up reperfusion in AMI eligible for primary PTCA. Eur Heart J 1999; 20: 616 (#3336)
39. Herrmann HC, Moliterno DJ, Ohman EM y col: Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in AMI. Results from the SPEED (GUSTO-4 Pilot) trial. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1489-1496.
40. GUSTO-IIb Angioplasty Substudy Investigators: A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tPA for MI. N Engl J Med 1997; 336: 1621-1628.
41. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R y col: Thrombolysis in MI (TIMI) trial, phase I: A comparison between intravenous tPO and intravenous SK. Circulation 1987;76: 142-154.
42. Bell WR: Defibrinogenating enzymes. Drugs 1997; 54 (Suppl 3): 18-30.
43. Ronner E, van der Wicken R, Slagboom T y col: IIb/IIIa receptor antagonists for failed rescue angioplasty. Circulation 2000; 101: 214-215.

Es muy fácil dejarse llevar por la cólera, cualquiera puede hacerlo. Pero enojarse con la persona correcta, en la medida correcta, en la ocasión correcta con el propósito correcto y de la manera correcta, esto no es nada fácil y no todo el mundo puede lograrlo.

ARISTÓTELES

HOLTER de 3 CANALES

Biomedical Systems
(USA)





PLENA SEGURIDAD DIAGNÓSTICA

- Grabadores a Cassette o Flash Card. Totalmente en Español.
- Sistema bajo entorno Windows: Multitarea - Internet.
- Análisis de arritmias y ST en 3 canales. Análisis de la onda P.
- Procesamiento de artefactos. Variabilidad de frecuencia. "Superimposition".
- **Muy fácil de usar. Impresión Láser o Chorro a Tinta.**

ECOCARDIOGRAFOS



ECOGRAFO PORTATIL



ECOCARDIOGRAFOS DOPPLER Y DOPPLER COLOR REACONDICIONADOS CON GARANTIA

EXCELENTE PRECIO

Financiación - Tarjetas de Crédito

DIGIMED

DIGIMED S.A. Giribone 1002 (C1427CAN) - Capital Tel.: (5411) 4555-3322 Fax: (5411) 4551-8377
www.digimed.com.ar E-mail: info@digimed.com.ar

Hipercolesterolemia primaria (IIa)
Hipertrigliceridemia (IV y V)
Dislipidemia mixta (IIb)
Dislipidemia del diabético



Para mayor protección
y menor riesgo
cardiovascular

MINUSLIP®

Fenofibrato Micronizado 200 mg

FDA APPROVED

- *Normaliza los lípidos séricos*
- *Disminuye la progresión de la ateroesclerosis*
- *Reduce la incidencia de eventos coronarios*
- ***...con menor costo de tratamiento***

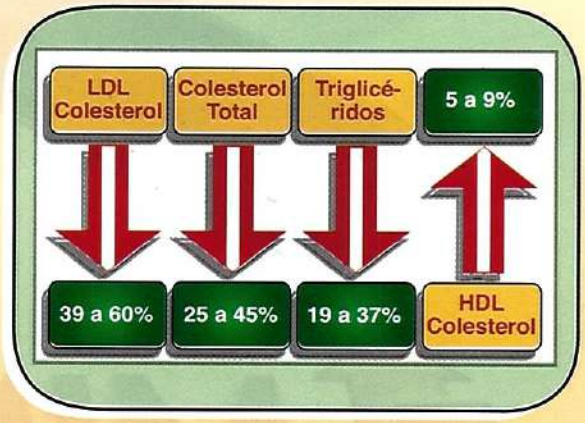
Armstrong Syncro

LIPOCAMBI®

ATORVASTATIN 10 y 20 mg

NORMOLIPIDEMIANTE CON SUPERIOR EFICACIA

ATORVASTATIN (LIPOCAMBI)
Desciende marcadamente la lipoproteína LDL promotora de la placa ateromatosa endotelial y los triglicéridos.





Posología:
10 a 80 mg por día
en una sola toma

LIPOCAMBI
EL ATORVASTATIN MAS ECONOMICO



En dislipidemias, el cumplimiento del tratamiento con Atorvastatin depende en su gran medida del precio.

LIPOCAMBI®

EL ATORVASTATIN DEFINITIVAMENTE MAS ECONOMICO

TRATAMIENTO DE 1 MES

LIPOCAMBI® 10 mg
Comprimidos x 30



24 PESOS
MAS ECONOMICO

LIPOCAMBI® 20 mg
Comprimidos x 30



30 PESOS
MAS ECONOMICO

Que las mismas presentaciones de las marcas más conocidas

PRECIOS PUBLICO:

- **LIPOCAMBI 10 mg** Comprimidos x 30: $ 29.82
- **LIPOCAMBI 20 mg** Comprimidos x 30: $ 49.50

(Fuente Kairos Mayo 2001)

Líder en Farmacoeconomía

MICROSULES Y BERNABO S.A. Terrada 2346/48 • C1416ARZ • Buenos Aires
Tel.: 4501-3278/79 • Fax: 4501-6426 • E-mail: monografico@nicrosulesybernabo.com.ar
Web site: www.microsulesybernabo.com.ar

ESAOTE



Caris

*Portátil (**15 Kg!**) Con **Doppler Color** , para las emergencias o el domicilio del paciente.*
Fijo en el consultorio, con monitor de 15 ".
Configurable según sus necesidades de diagnóstico. Desde bidimensional blanco y negro hasta Doppler PW/CW y color.
Archivo digital incorporado (opcional).



Megas

Cardiovascular y Multipropósito
Formador de onda ultrasónica digital.
***192 canales digitales** independientes realzan la definición reforzando el contraste y la resolución espacial.*
Completa línea de trasductores electrónicos "Phased Array", "Linear Array" y "Convex".
*TEI : **Segunda armónica tisular.***
Archivo digital incorporado (opcional).



AU3 Partner

Vascular, Cardiológico, Ob/Gin, Radiológico.
Modular : blanco y negro, Doppler Pw/Cw, Doppler Color y Power Doppler.
Línea completa de trasductores multifrecuencia
Software de mediciones y cálculo para todas las aplicaciones.



AU5 EPI

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



Technos

ALTA TECNOLOGIA y CONFORT
Diseño inusual, innovador, ergonómico.
*Formador de onda acústica digital de **192/256 canales** independientes.*
Multipropósito - Multifrecuencia en todos los modos operativos y con todos los trasductores.
***Segunda armónica y medios de contraste**.*
***3D** - software y hardware completos.*
Apto para las nuevas impresoras y grabadoras : Laser, Inkjet, CDROM, DVD, VCAM, etc.

THE IMAGE OF INNOVATION

CSQ MED EN 46001 CSQ IQNet EN ISO 9001 CE 0051

Fridimex s.a.

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

NUEVO

Atacand®

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

POTENCIA HACIA LA MÁXIMA REDUCCIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

- *En terapia combinada Atacand®D demostró ser superior en eficacia a losartán/HCTZ.*



Atacand®
candesartan cilexetil

- *En monoterapia Atacand® demostró ser superior en eficacia a losartán.*
- *24 hs de protección antihipertensiva con 1 sola toma diaria.*

AstraZeneca

Para mayor información comunicarse al
Depto. Médico al: (011) 4650-4071 al 78.



Caris

15 Kg !!

Doppler ... color ... Portátil !!!

Opciones :
Caris B/N, Doppler, Doppler Color

Caris es el equipo ideal para la Unidad de Terapia Intensiva, además de exámenes, teatros de operaciones y salas de Emergencia. Un amplio rango de transductores de banda ancha con multiples frecuencias en Modo B, Doppler PW/CW y modos CFM, están disponibles para satisfacer todas las necesidades. Donde la alta perfomance y la versatilidad es prioritaria, Caris es la mejor solución.



Fridimex s.a.

Estado de Israel 4237
(1185) Buenos Aires
Argentina
Te.: (011) 4866-0240
Fax : (011) 4866-0818
Atención al cliente : 0800-222-8347
e-mail : fridimex@satlink.com
Web : http://www.fridimex.com

ESAOTE
THE IMAGE OF INNOVATION

CSQ MED EN 46001
CSQ IQNet EN ISO 9001

NUEVO

1 DOSIS DIARIA

DILACOR®

barnidipina

El Primer Antagonista Cálcico OSI Single



- **TECNOLOGÍA OSI**
  Encaje Perfecto con el Receptor
- **LIBERACION MODIFICADA y ALTA LIPOSOLUBILIDAD**
  Asegura un Inicio Gradual de Acción y una Prolongada Duración de la 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

PRESUROMETRIA

ABPM-04

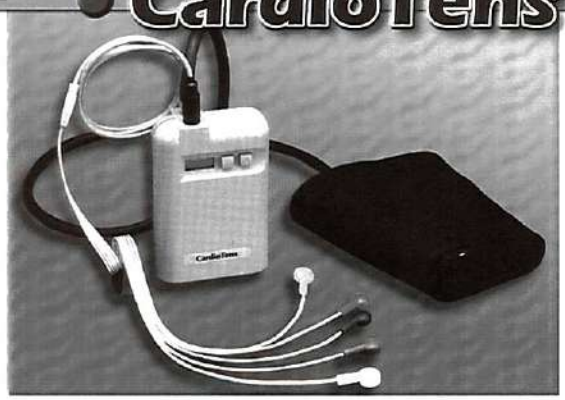
Finalmente un equipo validado y muy accesible

Meditech



- Método de medición oscilométrico sin micrófono.
- Confort, precisión y confiabilidad.
- Validado según los protocolos de la SBH y AAMI.
- Pilas comunes o baterías recargables (provistas).
- Software bajo Windows en español compatible año 2000, muy fácil de usar.

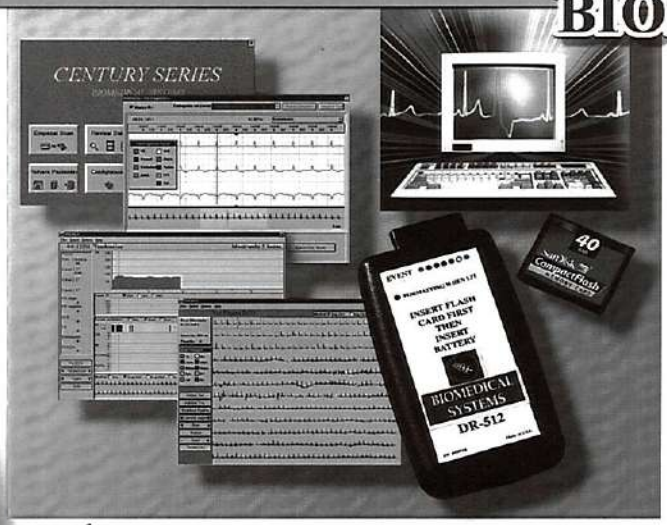
CardioTens



- **Una nueva e innovadora herramienta de diagnóstico que combina la presurometría con el monitoreo de ECG para analizar la enfermedad coronaria y la presión arterial.**
- Método de medición oscilométrico sin micrófono.
- Confort, precisión y confiabilidad.
- Validado según los protocolos de la SBH y AAMI.
- Pilas comunes o baterías recargables (provistas).
- Software bajo Windows en español compatible año 2000, muy fácil de usar.

HOLTER de 3 CANALES

BIOMEDICAL SYSTEMS



- 12 Derivaciones. NOVEDAD
- Grabadores a Cassette o Flash Card. Totalmente en Español.
- Sistema bajo entorno Windows: Multitarea - Internet.
- Análisis de arritmias y ST en 3 canales. Análisis de la onda P y Marcapaso.
- Procesamiento de artefactos. Variabilidad de frecuencia (Temporal y espectral).
- "Superimposition". Potenciales tardíos.
- **Muy fácil de usar.**
  Impresión Láser o Chorro de Tinta.

DIGIMED

Financiación - Tarjetas de Crédito

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

Enfermedad arterial obstructiva periférica e hipertensión arterial

ROBERTO INGARAMO*, MARIO BENDERSKY†

La hipertensión arterial (HTA) es el principal factor de riesgo para enfermedad cardiovascular, siendo la ateroesclerosis (ATE) la causa de la mayoría de sus complicaciones, entre las cuales se encuentran la patología isquémica coronaria, el accidente cerebrovascular y las arteriopatías de los miembros inferiores.[1] Los avances tecnológicos en los procedimientos no invasivos han hecho posible la detección de la ATE temprana, antes del inicio de los síntomas. Así, utilizando la tomografía computada coronaria, el eco bidimensional, el Doppler y la pletismografía, es posible detectar las anormalidades vasculares que caracterizan a la ateroesclerosis subclínica: las calcificaciones coronarias y extracoronarias, la rigidez de la pared arterial, el aumento en el espesor de la íntima-media y la detección de enfermedad arterial obstructiva periférica (EAOP).[2-4]

Si bien la EAOP comienza suprogresión fisiopatológica en la edad media de la vida, su prevalencia, al igual que la de la HTA, aumenta con la edad. Newman y colaboradores, en un trabajo realizado en personas mayores de 60 años portadoras de HTA sistólica aislada, demostraron una prevalencia de arteriopatía periférica del 25,5%[5].

Datos epidemiológicos provenientes del Framingham Heart Study indican que los valores de PA mayores de 140-90 mmHg se correlacionan con un aumento del riesgo relativo para desarrollar EAOP de 5,7 en el hombre y 4,0 en la mujer hasta los 64 años, y de 2,0 en el hombre y 2,6 en la mujer luego de los 64 años.

Lesiones arteriales en la hipertensión arterial

Los cambios estructurales en las arterias de los hipertensos parecen ser producidos, principalmente, a través del remodelado de las paredes[6,7].

El remodelado eutrófico e hipertrófico (eutrófico: diámetro de la luz vascular disminuido con volumen de pared por unidad de longitud conservada; hipertrófico: diámetro de luz vascular disminuido con volumen de pared por unidad de longitud aumentada) se observa en las paredes de las pequeñas arterias, lo cual produce aumento de la resistencia vascular periférica e incremento de la PA, disminución del flujo e isquemia tisular, a lo que se agrega la disfunción endotelial y las consecuencias de ésta: las respuestas contráctiles anormales.[8,9]

En las medianas y grandes arterias el remodelado prevalente es el excéntrico (diámetro de la luz vascular incrementado con volumen de pared por unidad de longitud aumentada o disminuida), con alteración de las propiedades mecánicas de las paredes y aumento de la rigidez, presentando estas arterias, además, placas ateroescleróticas que asientan especialmente en el sitio de las bifurcaciones arteriales.[8]

El espesor de la íntima-media de los vasos periféricos se encuentra aumentado en aproximadamente el 30% de los hipertensos independientemente de la edad.[10,11] Gariepy y colaboradores demostraron , en dos estudios, que la íntima-media de las arterias femorales se encuentra incrementada en pacientes hipertensos no tratados en comparación con los normotensos.[10-12] El aumento en la íntima-media podría estar expresando los cambios adaptativos de la pared al flujo alterado, al aumento de presión y al incremento de la fuerza de estiramiento.[12] Además, los vasos de resistencia de los hipertensos presentan un incremento en el espesor de la capa media, un mayor índice media-lumen y un área media mayor, comparados con arterias de similares características de las personas normotensas[13-15], lo cual corrobora el remodelado vascular de los vasos periféricos en la hipertensión esencial.[7]

Tanto las alteraciones estructurales (remodelado, hipertrofia e hiperplasia) como las funcionales (aumento de la rigidez y disminución de la elasticidad vascular), ocurrirían ya en los estadios tempranos

* Presidente del Comité de Hipertensión Arterial de la Federación Argentina de Cardiología. Director del Centro de Hipertensión Arterial (CEHTA), Trelew, Chubut.

† Profesor de Farmacología, Universidad Nacional de Córdoba. Jefe del Servicio de Hipertensión Arterial, Instituto Modelo de Cardiología, Córdoba.

Dirección postal: Ameghino 264. (9100) Trelew. Chubut.

de la hipertensión y aún antes que la elevación de los valores tensionales (manifestación tardía de la enfermedad), con mínimos cambios posteriores en los grandes vasos, y casi sin cambios en los pequeños.[16-18] La identificación y posiblemente el tratamiento precoz de estos pacientes, antes de la elevación de la presión arterial, podría representar una excelente oportunidad para detener el proceso de la enfermedad y disminuir el riesgo cardiovascular.

La mayor prevalencia de placas ateroescleróticas en las arterias de los hipertensos con respecto a la de los normotensos, es otra de las características de la afectación vascular de los mismos. Así, las placas carotídeas tienen, en hipertensos asintomáticos, una prevalencia en la mayoría de las series del 19% al 26%, las placas femorales un 40% y en ambas regiones un 10%.[11,18,19] Sin embargo, esta prevalencia podría ser mayor en lo correspondiente a las lesiones carotídeas, como lo demostró el estudio ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis) en el cual se observó la presencia de placas carotídeas en el 82% de los pacientes hipertensos estudiados.[20]

Las arterias más afectadas en extensión y compromiso, en orden decreciente, son: la aorta abdominal baja, las coronarias, las poplíteas y el tercio inferior de femorales superficiales, la aorta torácica y las carótidas.

Presencia de EAOP y riesgo cardiovascular

La presencia de EAOP es una buena predictora de riesgo cardiovascular, especialmente isquémico, Criqui y colaboradores informaron un aumento aproximado de seis veces el riesgo de muerte cardiovascular, por accidente cerebrovascular y por enfermedad coronaria, en pacientes portadores de EAOP, sintomáticos o no, comparados con aquellos que no tienen la enfermedad.[21,22] Además, las curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para todas las causas de mortalidad, con o sin síntomas de EAOP, muestran también el elevado riesgo de enfermedad y muerte cardiovascular y cerebral a que están expuestos estos pacientes.

El análisis de la evolución natural de la EAOP indica que de los pacientes mayores de 55 años con claudicación intermitente (5%), el 20% de ellos sufrirá un evento isquémico cardiovascular no fatal (infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) y un 30% fallecerá a los 5 años, de los cuales el 75% lo hará por causa cardiovascular.[23]

El grupo italiano de la Universidad de Padova, que pudo comprobar la presencia de un ritmo circadiano de la hemodinámica periférica en pacientes confinados en cama durante 24 hs, demostró que los hipertensos tienen alterado este ritmo, con menor flujo en piernas y antebrazos (medidos con pletismografía) durante la noche, siendo incapaces de incrementar el flujo periférico nocturno.[24]

Louie y colaboradores encontraron, en pacientes portadores de una hipertensión renovascular, que el 73% de los que presentaban una obstrucción hemodinámica significativa (> 60%), tenían lesiones arteriales periféricas severas, evaluadas por medio de la medición del índice tobillo-brazo.[25]

La presencia de ATE en los vasos de los miembros inferiores ha sido relacionada positivamente con la edad, la presión arterial sistólica, la diabetes, el tabaquismo y el aumento del fibrinógeno, la homocisteína y los triglicéridos plasmáticos.[26]

Valoración de la presencia y severidad de la EAOP

El índice tobillo-brazo (ITB) es fácil de obtener, altamente reproducible, no invasivo, con fuerte correlación angiográfica y económico[27] para diagnosticar y evaluar la presencia y severidad de la EAOP.

Este índice se calcula dividiendo la PAS más elevada obtenida en cada uno de los tobillos (en arteria pedia o tibial posterior) por la PA sistólica medida en ambos brazos (se valora sólo el brazo de mayor PA). Un ITB es considerado normal cuando varía entre 1 y 1,30. Entre 1 y 0,90 es considerado como enfermedad mínima a leve; entre 0,90 y 0,50 leve a moderada, rango de claudicación; entre 0,50 y 0,30 enfermedad severa, rango de claudicación severa-dolor en reposo; menor de 0,30, enfermedad crítica, dolor en reposo-gangrena. Cuando el índice es 1,30 o más es sugestivo de mediocalcinosis y de incompresibilidad arterial.[28]

Este índice tiene la ventaja de que puede medirse posejercicio, lo cual aumenta su sensibilidad, siendo también un buen predictor de riesgo y muerte isquémica cardiovascular.[29]

Newman y colaboradores evaluaron el poder predictivo para morbilidad y mortalidad cardiovascular del ITB en el Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP), con un seguimiento medio de 16 meses. Los datos mostraron que el 25,5% de los pacientes del SHEP tuvieron un ITB de 0,90 o más, con un riesgo relativo de muerte por todas las causas de 4,1 (95% CI, 2,0-8,3) y de riesgo relativo para morbilidad y mortalidad cardiovascular de 2,4 (95% CI, 1,3-4,4).[5] Lo mismo encontraron Criqui y colaboradores, en un estudio prospectivo en el cual los pacientes con un ITB de 0,90 o más presentaron un alto riesgo de morbimortalidad cardíaca.[30]

En un trabajo de nuestro grupo realizado para evaluar la presencia y severidad de EAOP utilizando el ITB en 66 pacientes (35 hipertensos y 31 normotensos), si bien no pudo demostrarse diferencia estadística significativa entre los valores del ITB ob-

tenidos en ambos grupo, la prevalencia de ITB anormales fue mayor (20%) en los hipertensos.[31]

Manejo del paciente con hipertensión y enfermedad vascular periférica

Considerando el pronóstico adverso cardiovascular del paciente hipertenso portador de una EAOP, la estrategia médica para el seguimiento y tratamiento de ambas patologías requiere de medidas farmacológicas y no farmacológicas que permitan mejorar los factores de riesgo asociados, el estado funcional de los miembros y la prevención de eventos isquémicos.

Las recomendaciones para mejorar el *estado funcional de los miembros* serían:

– Realizar ejercicios, en especial caminar regularmente, con supervisión continua.[25]

– Eliminar el hábito tabáquico.[25]

– Uso de calzados adecuados para evitar las lesiones de los pies.[32]

La utilización de algunos fármacos, como el cilostazol y la pentoxifilina, mejoraría los síntomas de claudicación[25-33] aunque no se cuenta con trabajos prospectivos a largo plazo que permitan aseverar la eficacia clínica de estas drogas para modificar la historia natural de la enfermedad.

Para *prevenir los eventos isquémicos* debe lograrse un óptimo control de la PA con las medidas farmacológicas y no farmacológicas habituales.[34]

Los valores recomendados actualmente para el descenso tensional con drogas antihipertensivas deben ser lo más bajos posible (inferiores a 140/90 mmHg) que puedan ser tolerados por los pacientes; las guías de expertos insisten en que la PA "óptima" es 120/80 mmHg pues los descensos hasta esos valores contribuyen a que los pacientes mejoren su pronóstico.[34]

Debe recordarse que el uso de betabloqueantes, en especial los agentes no selectivos, pueden empeorar los síntomas de claudicación. Al menos en teoría, los bloqueantes cálcicos, los alfabloqueantes y los bloqueantes del sistema renina-angiotensina, por sus propiedades vasodilatadoras, podrían ofrecer una ventaja adicional en los pacientes portadores de arteriopatía periférica.[34]

Deben lograrse cifras de LDL colesterol ≤ 100 mg/dL, incrementar el HDL colesterol y normalizar los triglicéridos.[35]

Deben controlarse la diabetes y otros factores de riesgo como la homocisteína.[36,37]

Es conveniente la utilización de fármacos antiagregantes como la aspirina, el clopidrogel y la ticlopidina.[38]

Conclusiones

Uno de los conceptos aceptados actualmente sobre la hipertensión arterial es que la alteración estructural y funcional temprana de las paredes arteriales de los pacientes hipertensos es la resultante de la disfunción y del disbalance de un sinnúmero de mecanismos fisiológicos que terminan, tardíamente, por provocar elevación de las cifras tensionales. Entre ellos, las alteraciones observadas en las arterias periféricas, en especial las de los miembros inferiores, parecerían confirmar estos conceptos.

La arteriopatía obstructiva periférica está estrechamente relacionada con la enfermedad cardiovascular, sobre todo coronaria y vásculo-cerebral. Muchos de estos pacientes son asintomáticos, por lo cual la enfermedad no es diagnosticada hasta un estado avanzado y, en el caso de serlo, suele ser subestimada.

La presencia de vasculopatía periférica junto a la hipertensión arterial nos puede estar señalando a un paciente con grave riesgo cardiovascular e isquémico.

La utilización de un método de diagnóstico seguro, rápido, no invasivo y económico, como lo es el índice tobillo-brazo, puede ayudar a identificar tempranamente a los hipertensos portadores de enfermedad vascular periférica, e interferir en la evolución natural de la misma.

Bibliografía

1. Blankenhorn DH, Kramsh DK: Reversal of atherosis and sclerosis: the two components of atherosclerosis. Circulation 1989; 79: 1-7.
2. Megnien JL, Sene V, Jeannin S y col, and the PCVMETRA Group: Coronary calcification and its relation to extracoronary atherosclerosis in asymptomatic hypercholesterolemic men. Circulation 1992; 85: 1799-1807.
3. Giral P, Pithosis-Merli I, Filitti V y col, and the PCVMETRA Group: Risk factors and early extracoronary atherosclerotic plaques detected by three-site ultrasound imaging in hypercholesterolemic men. Arch Intern Med 1991; 151: 950-956.
4. Gariepy J, Massonneau M, Levenson J y col, and the Groupe de Prevention cardiovasculaire en Médecine du Travail: Evidence for in vivo carotid and femoral wall thickening in human hypertension. Hypertension 1995; 22: 11-118.
5. Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Vogt MT y col: Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index. JAMA 1995; 270: 487-489.
6. Folkow B, Hallbäc M, Lundgren Y y col: Importance of adaptative changes in vascular design for establishment of primary hypertension, studied in man and in spontaneously hypertensive rats. Circ Res 1973; 32: I2-I16.
7. Sihm I, Schroeder AP, Aalkjaer MH y col: The relation between peripheral vascular structure, left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure in essential hypertension. Am J Hypertens 1995; 8: 987-996.
8. Schiffrin EL: Remodelado vascular en la hipertensión arterial, su importancia en la clínica. Lo nuevo y lo importante en hipertensión. Boletín del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial, Sociedad Argentina de Cardiología, 1998, año 1, N° 2, pp 4-5.
9. Schiffrin EL, Deng LY, Larochelle P: Effects of a beta blocker or a converting enzyme inhibitor on resistance arteries in

essential hypertension. Hypertension 1994; 23: 83-91.
10. Gariepy J, Massonneau M, Levenson J y col, and the PCVMETRA Group: Evidence for in vivo carotid and femoral wall thickening in human hypertension. Hypertension 1993; 22: 111-118.
11. Gariepy J, Simon A, Massonneau M y col, and the PCVMETRA Group: Echographic assess of carotid and femoral arterial structure in men with essential hypertension. Am J Hypertens 1996; 9: 126-136.
12. Vaudo G, Schillaci G, Evangelista LP y col: Arterial wall thickening at different sites and its association with left ventricular hypertrophy in newly diagnosed essential hypertension. Am J Hypertens 2000; 13: 324-331.
13. Aalkjaer C, Heagerty AM, Petersen KK y col: Evidence for increased media thickness, increased neuronal amine uptake, and depressed excitation-contraction coupling in isolated resistance vessels from essential hypertensives. Circ Res 19487; 61: 181-186.
14. Izzard AS, Cragoe EJ, Heagerty AM: Intracellular pH in human resistance arteries in essential hypertension. Hypertens 1991; 17: 780-786.
15. Aalkjaer C, Eiskjaer H, Mulvany MJ y col: Abnormal structure and function of isolated subcutaneous resistance vessels from essential hypertensive patients despite antihypertensive treatment. J Hypertens 1989; 7: 305-310.
16. Safar ME, Laurent S, Pannier BM y col: Structural and functional modifications of peripheral large arteries in hypertensive patients. J Clin Hypertens 1987; 3: 360-367.
17. Weber MA, Smith DH, Neutel JM y col: Arterial properties of early hypertension. J Hum Hypertens 1991; 5: 417-423.
18. Neutel JM, Smith DH, Weber MA: Is high blood pressure a late manifestation of the hypertension syndrome? Am J Hypertens 1999;12: 215S-223S.
19. Gariepy J, Massonneau M, Megnien JL y col: Diffuse large artery wall thickening in essential hypertension. 15th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Melbourne, Australia, March 1994.
20. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M y col: Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. J Hypertens 1998; 16: 949-961.
21. Criqui MH, Langer RD, Fronek A y col: Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. N Engl J Med 1992; 326: 381-386.
22. Criqui MH, Langer RD, Fronek A y col: Coronary disease and stroke in patients with large-vessel peripheral arterial disease. Drugs 1991; 42 (Suppl 5): 16-21.
23. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP y col: Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. Circulation 1996; 94: 3026-3049.
24. Casiglia E, Palatini P, Ginocchio G y col: Leg versus forearm flow. Am J Hypertens 1998; 11: 190-195.
25. Louie J, Isaacson JA, Zierler E y col: Prevalence of carotid and lower extremity arterial disease in patients with renal artery stenosis. Am J Hypertens 1994; 7: 436-439.
26. Simon A, Megnien JL, Levenson J: Detection of preclinical atherosclerosis may optimize the management of hypertension. Am J Hypertens 1997; 10: 813-824.
27. Kiekara O, Riekkinen H, Soimakallio S y col: Correlation of angiographically determined reduction of vascular lumen with lower-limb systolic pressures. Acta Chir Scand 1985; 151: 437-440.
28. Burnham C: Segmental pressures and doppler velocity waveforms in the evaluation of peripheral arterial occlusive disease. J Vasc Technol 1994; 18 (5): 249-255.
29. McKenna M, Wolfson S, Kuller L: The ratio of ankle and arm arterial pressure as and independent predictor of mortality. Atherosclerosis 1991; 87: 119-128.
30. Criqui MH, Coughlin SS, Fronek A: Non invasively diagnosed peripheral arterial disease as a predictor of mortality: results from a prospective study. Circulation 1985; 72: 768-773.
31. Ingaramo R, Didolich A: Peripheral vascular disease in hypertension. 14th Scientific Meeting of the American Society of Hypertension 1999. New York.
32. Society for Vascular Medicine and Biology. Peripheral arterial disease: Marker of cardiovascular risk. 1991.
33. Pletal (cilostazol). Prescribing information. Otsuka America Pharmaceutical, Inc.
34. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethseda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program; 1997. NIH publication 98-4080.
35. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). JAMA 1993; 269: 3015-3023.
36. American Diabetes Association: Implications of the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 1999; 22 (Suppl 1): S24-S26.
37. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Beks PJ y col: Hyperchomocysteinemia is associated with and increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a population-based study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 133-138.
38. Clagett GP, Krupski WC: Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. Chest 1995; 108 (Suppl 4): 431S-443S.

El más insignificante de los momentos presentes tiene sobre el más significativo de los momentos pasados la ventaja de la realidad. SCHOPENHAUER

Prevención de muerte súbita: amiodarona *versus* cardiodesfibrilador implantable. La importancia de una adecuada lectura de los trabajos científicos

JORGE J. GARGUICHEVICH

La lectura rápida de los trabajos científicos lleva en muchas ocasiones a no efectuar un correcto análisis de los resultados. En los últimos años hemos recibido mucha información en cuanto a la prevención de la muerte súbita o arrítmica, fundamentalmente comparando amiodarona y cardiodesfibrilador implantable (CDI). Con el objetivo de evaluar la importancia de las conclusiones de los diversos trabajos se hace un análisis del diseño, metodología y resultados de los estudios más importantes: ATMA y los 13 trabajos que lo componen, MADIT, CABG-Patch, MUSTT, AVID, CASH y CIDS. Además de analizar el efecto sobre la mortalidad súbita o arrítmica se considera principalmente el efecto sobre mortalidad total. También se divide el análisis en estudios de prevención primaria y secundaria de muerte súbita. En conclusión: la mayoría de los estudios investigados muestran errores, ya sea en el diseño, la metodología o el análisis de los resultados, lo cual impide obtener conclusiones adecuadas, especialmente en la prevención primaria de muerte súbita. Las falencias observadas implican la necesidad de una lectura más cuidadosa de, por los menos, todos aquellos trabajos cuyos resultados determinan un cambio terapéutico. El reciente agregado de betabloqueantes como parte del tratamiento del paciente con insuficiencia cardíaca y la posibilidad de utilizarlos asociados con la amiodarona mejorando su eficacia, invitan a la realización de nuevos estudios comparativos, con diseño y metodología adecuados, especialmente teniendo en cuenta el alto costo de los CDI para nuestro medio.

Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 237-244

La gran cantidad de bibliografía que llega a manos de los cardiólogos no permite, esencialmente por falta de tiempo, una lectura cuidadosa y un análisis adecuado de los resultados que proporcionan los diferentes estudios. Es común que la fuente de información del especialista sea, en muchos casos, simplemente el resumen de los trabajos científicos.

Sin embargo es frecuente encontrar, en las diversas publicaciones, errores de diseño, metodología, diferencias importantes en las comparaciones de las poblaciones en estudio, métodos convencionales de análisis de los resultados pero no correctos para un trabajo en particular, conclusiones que no formaron parte del objetivo, etcétera, que claramente pueden llevar a interpretaciones erróneas.

Teniendo en cuenta que la muerte súbita representa aproximadamente un 50% de las muertes de origen cardíaco, el objetivo de este trabajo es analizar en profundidad las publicaciones más importantes orientadas a evaluar las estrategias con amiodarona o cardiodesfibrilador implantable en la prevención de la muerte súbita. Más aún con la controversia que han generado ambas terapéuticas y el alto costo que representa para nuestro medio el cardiodesfibrilador.

Metodología

El análisis de los diferentes trabajos fue dividido en dos secciones: prevención primaria y prevención secundaria de la muerte súbita.

Se define como *prevención primaria* toda intervención con el fin de disminuir la mortalidad en pacientes que nunca presentaron un episodio de

Hospital Español y Sanatorio Los Arroyos de Rosario.
Dirección postal: Santiago 451. 2000 Rosario. Santa Fe. Argentina.
e-mail: gargui@steel.com.ar

muerte súbita resucitada o una arritmia ventricular maligna, entendiéndose por tal a la taquicardia ventricular sostenida o a la fibrilación ventricular.

Prevención secundaria es toda intervención efectuada en pacientes que fueron resucitados de muerte súbita o reanimados de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sostenida con compromiso hemodinámico.

Si bien el propósito es analizar los estudios de prevención de muerte súbita o arrítmica, se tendrá en cuenta principalmente mortalidad total, ya que a una disminución de la mortalidad súbita que no se halle reflejada en la disminución de la mortalidad global no tiene sentido considerarla.

Los estudios que comprende este trabajo, de los cuales se analizarán su diseño, metodología, resultados y conclusiones, son:

1) ATMA (*Amiodarone Trials Meta-Analysis*)[1] y los trece estudios que lo componen.

2) MADIT (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial*)[2].

3) CABG-Patch (*Coronary Artery Bypass Graft*)[3].

4) MUSTT (*Multicenter Unsustained Tachycardia Trial*)[4].

5) AVID (*Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators*)[5].

6) CASH (*Cardiac Arrest Study of Hamburg*)[6].

7) CIDS (*Canadian Implantable Defibrillator Study*)[7].

Análisis de los datos publicados

Estudios de prevención primaria

El análisis de los diversos trabajos que tienen por objetivo evaluar la reducción de la mortalidad con amiodarona en bajas dosis comparada con placebo o control (pacientes sin tratamiento antiarrítmico), ya sea en pacientes postIAM o en aquellos con insuficiencia cardíaca, puede resumirse en el metaanálisis denominado ATMA[1]. La necesidad de valorar los resultados a través de un metaanálisis es debida a la escasa cantidad de pacientes que tienen la mayoría de los trabajos realizados al respecto, como también a las amplias diferencias en los resultados de los estudios.

El ATMA comprende 13 trabajos: 8 en pacientes postIAM (en la mayoría de los casos con baja fracción de eyección) y 5 trabajos en pacientes con insuficiencia cardíaca (en la mayoría de los casos con antecedentes de IAM). Los estudios en pacientes postIAM son: EMIAT[8], CAMIAT[9], GEMICA[10], PAT[11], SSSD[12], BASIS[13], HOCKINGS[14] y CAMIAT-P[15]. Los efectuados en pacientes con insuficiencia cardíaca son: CHF-STAT[16], GESICA[17], EPAMSA[18], NICKLAS[19] y HAMER[20].

Es posible realizar este metaanálisis porque en todos los estudios se practicó la misma "intervención" (amiodarona) y todos buscaron el mismo "punto final" (mortalidad). Tiene el particular valor de no tratarse del análisis de un conjunto de resultados de los diversos trabajos sino que consiste en tomar individualmente cada paciente de cada uno de los trabajos volviendo a efectuar un análisis integral como si fuera una única población. Uno de sus principales inconvenientes radica en que se mezclan trabajos que incluyeron algún criterio de riesgo arrítmico de ingreso (extrasistolia ventricular frecuente y/o duplas y/o taquicardia ventricular no sostenida) con otros que sólo tomaron la baja fracción de eyección (F Ey) o la mala clase funcional para el reclutamiento de los pacientes. Este hecho tiene marcada importancia porque desde los trabajos de Ruberman[21] sabemos que la presencia de arritmias ventriculares frecuentes y/o complejas en el monitoreo ambulatorio determinan una diferencia en la mortalidad y además porque, fundamentalmente, estamos evaluando el efecto de un fármaco esencialmente antiarrítmico.

El ATMA concluye que el tratamiento profiláctico con amiodarona reduce en un 29% la muerte súbita o arrítmica y en un 13% la mortalidad total en pacientes postIAM o con insuficiencia cardíaca. También concluye que la amiodarona no modifica la mortalidad por otras causas, ya sean cardiovasculares o no, y que el bajo porcentaje en la reducción de la mortalidad total, a pesar de la importante reducción de la mortalidad súbita, se debe a un efecto de dilución. Indudablemente que el punto final más importante que se debe analizar es la mortalidad total y la reducción del 13% no impresiona ser un resultado muy alentador.

Al observar la metodología empleada en el análisis de los resultados se comprueba que se ha hecho por "intención de tratar" (los resultados se interpretan de acuerdo con el grupo al cual fue randomizado cada paciente, fármaco activo o placebo/control, independientemente de si recibió o no el tratamiento asignado). Este método de análisis es, indudablemente, el mejor actualmente disponible, ya que evalúa no sólo los efectos del fármaco que se quiere demostrar sino también los inconvenientes que puede tener el paciente para recibirlo (interprétese efectos colaterales o tóxicos).

En el ATMA se observa que la discontinuación de la amiodarona es del 41%, una cifra excesivamente alta que deja la clara impresión de que la misma, aunque utilizada en bajas dosis, genera efectos colaterales o tóxicos de envergadura. Sin embargo cuando se observa la discontinuación terapéutica en el grupo placebo, se ve que es del 27%, una cifra también elevada, más aún por tratarse de un placebo.

En realidad, lo que debe considerarse como porcentual de efectos colaterales o tóxicos es la diferencia entre el grupo de fármaco activo y el grupo placebo, es decir un 14%. Los efectos adversos observados en este metaanálisis tampoco son significativos. La mayor diferencia está dada por la presencia de hipotiroidismo (más de laboratorio que clínico): 7% para el grupo amiodarona versus 1% para la rama placebo. Los "infiltrados pulmonares", que no implicaron necesariamente "fibrosis pulmonar", se presentaron en un 1,6% de los pacientes tratados con amiodarona y en el 0,5% de los con placebo (sólo un punto de diferencia).

Si los efectos adversos no fueron ni tan frecuentes ni tan importantes, no se justifica un análisis de los resultados por "intención de tratar" cuando casi la mitad de los pacientes no tomó el fármaco cuyo efecto se discute.

Justamente los trabajos que mayor discontinuación terapéutica presentaron (CHF-STAT 40,2%, EMIAT 38,5% y CAMIAT 37,3%) son aquellos que menor diferencia de mortalidad encuentran entre el fármaco y el placebo. En la otra cara de la moneda, los trabajos que menor discontinuación presentaron (EPAMSA 6,1% y GESICA 4,6%) son de los que presentan mejores resultados con el tratamiento profiláctico con amiodarona.

¿Por qué tanto abandono del tratamiento? Si bien la publicación no desarrolla el tema, parecería claro que el temor del investigador a los efectos colaterales fue la razón principal; prueba de ello es la alta discontinuación del placebo. En el estudio CHF-STAT por ejemplo, es llamativo encontrar que los "inconvenientes pulmonares" fueron similares en ambos grupos de tratamiento o que la "fotosensibilidad" fue más frecuente en el grupo placebo que en el de amiodarona. Otro ejemplo que apoya esta hipótesis es que fueron los trabajos argentinos (EPAMSA y GESICA) los que menor abandono presentaron; ello parece ser reflejo de un país acostumbrado al uso de la amiodarona y de investigadores con poco temor a los efectos colaterales.

Finalmente, un análisis de los pacientes "realmente tratados" demuestra una reducción de la mortalidad súbita del 35% y de la mortalidad total del 18% a favor de la amiodarona, cifra que ya es diferente.

El otro inconveniente mencionado de este metaanálisis se relaciona con la mezcla de trabajos con criterios de ingreso diferentes (presencia o no de un marcador de riesgo de muerte arrítmica). Ejemplo de la importancia de este punto es la diferencia de mortalidad que presentaron en el estudio GESICA (el criterio de ingreso fue solamente la mala clase funcional) el subgrupo de pacientes a los cuales se les efectuó un Holter. Los que tenían formas repetitivas ventriculares en el monitoreo ambulatorio, o sea duplas y/o taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) tuvieron una mortalidad del 50,8% *versus* el 26,4% de los que no presentaban estas arritmias[22]. El estudio EMIAT, de resultado neutro en lo que a mortalidad total respecta, también es otro ejemplo. En este trabajo, el motivo de ingreso de pacientes era solamente la baja fracción de eyección. Una publicación posterior del mismo[23] en la cual se analiza un subgrupo al que se le realizó Holter y variabilidad de la frecuencia cardíaca (FC), muestra que en aquellos pacientes con algún tipo de arritmia ventricular y baja variabilidad de la FC, la mortalidad total fue mucho menor en el grupo amiodarona (22,2%) que en el que recibió placebo (33,3%).

Estas dos últimas publicaciones son análisis *post-hoc* y de un bajo número de pacientes por lo cual sus conclusiones no deben tomarse como definitivas. Sin embargo, sirven para destacar la importancia de la metodología a emplear.

Este metaanálisis, si bien cumple con ciertos criterios para su realización (igual intervención e igual punto final de los trabajos), tiene serios inconvenientes: se han mezclado poblaciones diferentes y se ha utilizado una metodología de análisis de los resultados no acorde con su realidad, por lo cual sus conclusiones no pueden ser consideradas de gran valor.

En prevención primaria de muerte súbita se han efectuado trabajos para demostrar la eficacia del cardiodesfibrilador implantable (CDI) comparándolo con fármacos antiarrítmicos. Los más importantes al respecto son los estudios MADIT, CABG-Patch y MUSTT.

El MADIT incorporó pacientes con historia de IAM, FEy < 35% y taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) en el Holter. Estos pacientes eran sometidos a un estudio de estimulación ventricular programada y quienes desarrollaban una taquicardia ventricular sostenida (TVS) no suprimible por procainamida eran randomizados a terapia convencional (TC) o CDI.

Este estudio, que incluyó alrededor de 200 pacientes, demostró una reducción de la mortalidad total del 54% a favor de CDI en un seguimiento promedio de 27 meses. A pesar de resultados tan claros, este trabajo merece una serie de consideraciones muy importantes. De los 39 pacientes fallecidos en el grupo de TC sólo 13, es decir un tercio, tuvieron una muerte considerada como arrítmica, contra 3 del grupo CDI. En el grupo de TC fallecieron 26 pacientes por insuficiencia cardíaca, otras causas no cardíacas y/o desconocidas, contra 12 del grupo CDI. Esto indicaría que el CDI mejora la sobrevida no sólo por reducir la mortalidad arrítmica.

Los autores, concientes de estos resultados, refieren en su trabajo que esto se debe probablemente a una mala clasificación del tipo de muerte o al excesivo número de pacientes tratados con amiodarona en el grupo de TC (fue un 45% y además no existe ningún trabajo que demuestre que la amiodarona aumente la mortalidad).

En este caso es importante observar las características del tratamiento de ambas poblaciones en estudio tal como se detalla en la Tabla 1 en la cual podemos apreciar lo siguiente:

a) Hay una diferencia estadísticamente significativa en el uso de betabloqueantes a favor del grupo CDI. Esta diferencia se hace más notoria en la actualidad ya que ahora sabemos que estos fármacos disminuyen la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca. Se puede notar que el sotalol (betabloqueante con propiedades clase III de la clasificación de V. Williams) se incluye en una línea separada debido a que no se ha demostrado que disminuya la mortalidad en el único estudio randomizado comparado con placebo (efectuado en pacientes postIAM)[24]; por el contrario, en el estudio SWORD[25], en el cual se utilizó el D-sotalol (dado que el DL-sotalol se halla contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca) se demostró que es perjudicial.

b) A partir del CAST[26] (publicado en agosto de 1989, antes de que comenzara el MADIT) los antiarrítmicos Clase I están totalmente contraindicados en este tipo de pacientes y, de hecho, por más que sea proporcional su uso en ambos grupos, es diferente tener un CDI de respaldo.

c) Es importante el porcentaje de pacientes con alto riesgo de muerte arrítmica sin tratamiento antiarrítmico. De cualquier manera éste no es un dato a considerar ya que para algunos podría ser discutible que un tratamiento antiarrítmico con fármacos pudiera ser beneficioso.

d) La baja tasa de uso de fármacos en el tratamiento básico de la insuficiencia cardíaca de estos enfermos (postIAM con FEy < 35%) es quizás el punto principal, más aún con la diferencia que existe entre ambos grupos.

Este trabajo deja la impresión de que sus autores se han ocupado más de prevenir la muerte súbita con CDI que de atender las necesidades terapéuticas clínicas básicas de los pacientes. Es indudable que no se puede disminuir la mortalidad si no se trata correctamente la insuficiencia cardíaca. La confirmación de esta hipótesis se ve claramente al comparar la mortalidad de estos pacientes con la de otros estudios similares.

Si bien no existen trabajos exactamente iguales, el MADIT puede ser comparado con los estudios MUSTT y AVID cuyas características serán descriptas más adelante, pero en los cuales básicamente la mortalidad en el grupo que recibió CDI fue similar a la del MADIT; no así la mortalidad de los sujetos que recibieron otro tipo de tratamiento (Tabla 2).

Como puede observarse en la Tabla 2, la mortalidad total en el grupo "terapia convencional" del MADIT es muy superior a la del grupo del MUSTT que no recibió tratamiento antiarrítmico pero que básicamente fue un estudio que tuvo los mismos criterios de ingreso (no se puede precisar la FEy promedio de estos pacientes del MUSTT porque no está consignada en el trabajo, pero se la supone similar). También fue muy superior la mortalidad comparada con la de los pacientes del AVID en su grupo "tratamiento con fármacos antiarrítmicos" (básicamente amiodarona), que si bien presentaban una mejor FEy tenían un criterio de ingreso arrítmico de mayor peso (resucitados de fibrilación ventricular o TVS con compromiso hemodinámico).

Estas comparaciones demuestran claramente que en el MADIT existió una mortalidad sumamente elevada en el grupo de terapia convencional, básicamente por un error de diseño (no se exigió un tratamiento adecuado de la insuficiencia cardíaca) por lo cual sus resultados tampoco pueden ser tomados en cuenta, al margen de las otras diferencias señaladas en las características de la población en estudio.

El estudio CABG-Patch randomizó pacientes con cardiopatía isquémica, FEy < 35% y electrocardiograma de señal promediada positivo que serían sometidos a cirugía de revascularización miocárdica. En un grupo se implantó un CDI y el otro sirvió de control. Luego de un seguimiento promedio de 32 meses no se observaron diferencias significativas en la mortalidad de ambos grupos. Este trabajo nos está demostrando algo previamente sospechado: la cirugía modifica las características del paciente y, por lo tanto, su riesgo de muerte súbita. La lectura que nos permite esta conclusión es que, al margen de evitar gastos inútiles con mejores diseños, la evaluación de las intervenciones a realizar para prevenir la mortalidad súbita y, por ende, la total, deben realizarse en pacientes clínicamente estables.

El estudio MUSTT incluyó pacientes con cardiopatía isquémica, FEy < 40% y TVNS asintomática en el Holter. Los mismos fueron sometidos a un estudio de estimulación ventricular programada y aquellos que desarrollaron una TVS fueron randomizados en terapia guiada por estimulación ventricular programada versus ausencia de tratamiento antiarrítmico. A los pacientes que fueron a terapia guiada, cuando no respondían a un fármaco en particular se les implantaba un CDI. De los 351 pacientes que fueron a terapia guiada, el 46% recibió un CDI y el 45% fármacos antiarrítmicos (el 9% restante falleció durante la randomización o rechazó

TABLA 1

MADIT. TRATAMIENTO DE BASE DE AMBAS POBLACIONES

	TC	*CDI*
Amiodarona	45%	7%
Betabloqueantes	5%	27%
DI-sotalol	9%	4%
Antiarrítmicos Clase I	11%	11%
No fármacos antiarrítmicos	23%	44%
IECA - Diuréticos - Digital	43%	55%

TC: terapia convencional. CDI: cardiodesfibrilador implantable. IECA: inhibidores de la enzima convertidora.

TABLA 2

MORTALIDAD TOTAL DE LOS PACIENTES QUE NO RECIBIERON CDI EN LOS ESTUDIOS MADIT-MUSTT Y AVID

Estudio	*F Ey*	*N*	*Mortalidad*
MADIT rama "terapia convencional"	25%	101	38,6% (27 meses)
MUSTT rama "no tratamiento antiarrítmico"	< 40%	353	28,0% (24 meses)
AVID rama "tratamiento con fármacos AA"	31%	509	25,3% (24 meses)

F Ey: fracción de eyección. N: número de pacientes. AA: antiarrítmicos

la misma cuando ya estaba incluido en el estudio). De los que fueron tratados con fármacos, el 58% recibió antiarrítmicos clase I, el 20% sotalol y el 22% amiodarona. Luego de 2 y 5 años de seguimiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad total de ambos grupos. Sin embargo, el estudio deja traslucir claramente que sí hubo diferencia en la mortalidad entre los que recibieron CDI (24%) y los que no (55%) a 5 años. Este último pequeño gran detalle hace presumir una gran efectividad por parte del CDI. Sin embargo es muy importante aclarar:

a) A los fines científicos, el estudio no fue diseñado para evaluar la efectividad del CDI sino de la terapia guiada *versus* la ausencia de tratamiento, por lo cual cualquier otra conclusión carece de validez.

b) A pesar de lo dicho, la gran efectividad demostrada por el CDI invita a la reflexión y ésta encuentra que el CDI fue comparado con pacientes de alto riesgo que "no recibían tratamiento antiarrítmico" o con pacientes que "recibieron en su mayoría fármacos clase I" (totalmente contraindicados a partir del estudio CAST, especialmente teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes tenían IAM previo) o que también fueron tratados con sotalol que, como ya dijimos, no se demostró que mejorara la sobrevida.

Es dificultoso interpretar el diseño de este trabajo. El reclutamiento de los pacientes empezó en enero de 1990 y el CAST fue publicado en agosto de 1989. Para justificar este diseño se podría decir que, a diferencia del CAST, en estos pacientes se probó la efectividad supresora de los fármacos con estimulación ventricular programada y que además eran poblaciones diferentes ya que los del MUSTT son pacientes de mayor riesgo por haber desarrollado TVS en el estudio electrofisiológico. Salvado de esta forma este punto de conflicto, la publicación del estudio CASCADE[27], en 1993, debió haber obligado a suspender el MUSTT que, dicho sea de paso, terminó su reclutamiento en 1996.

El CASCADE es un estudio que incluyó pacientes sobrevivientes de fibrilación ventricular no asociada con infarto de miocardio "agudo", pero la mayoría de ellos presentaba historia de infarto previo. Los pacientes fueron randomizados en tratamiento con amiodarona en forma empírica versus tratamiento guiado por estimulación ventricular programada o por monitoreo Holter en aquellos en los que no se podía inducir una TVS. Los pacientes que fueron a terapia guiada recibieron fármacos antiarrítmicos Clase I. A los dos años de seguimiento la mortalidad total fue del 15% para el grupo amiodarona y del 22% para el grupo de terapia guiada. Este estudio echó por tierra el intento de rescatar algún valor de los fármacos Clase I en la prevención de la muerte súbita, aún testeando su efectividad supresora por estimulación ventricular programada. Sin embargo el MUSTT continuó.

Algunos comentarios editoriales tratan de justificar la continuación del MUSTT, señalando que la población del CASCADE es diferente, ya que se trata de pacientes que presentaron fibrilación ventricular, es decir de mayor riesgo. Pero hubiera sido fácil sospechar que si a los pacientes de menor riesgo, como eran los del CAST, o a los de mayor riesgo, como eran los del CASCADE, les fue mal con fármacos Clase I, probablemente a los pacientes con riesgo intermedio, como serían los del MUSTT, también debería irles mal, especialmente si se tiene en cuenta que tanto en el CAST como en el CASCADE la actividad supresora de la arritmia con estos fármacos no demostró ningún valor.

Si aún quedasen dudas sobre la diferencia entre el CASCADE y el MUSTT basto con ver lo que ocurrió con la mortalidad total de ambos grupos que recibieron tratamiento guiado por estimulación ventricular programada: es exactamente igual, 22% a 2 años, y en ambos grupos hubo pacientes tratados con fármacos Clase I y CDI.

En conclusión, el CDI fue comparado con los peores tratamientos que se podían ofrecer. El mal diseño de este estudio y, peor aún, el hecho de que el mismo haya continuado, eximen de cualquier otro comentario.

Estudios de prevención secundaria

Con respecto a la prevención secundaria de muerte súbita, se han efectuado tres estudios importantes: AVID, CASH y CIDS, los cuales compararon al CDI con fármacos antiarrítmicos.

En el CASH fueron incorporados pacientes resucitados de muerte súbita con fibrilación ventricular o taquicardia ventricular documentada y en el AVID y el CIDS pacientes resucitados de muerte súbita o pacientes con TVS con compromiso hemodinámico.

El AVID comparó el CDI con amiodarona (97% de los pacientes) y, en muy baja proporción, sotalol (3%); el CIDS, con amiodarona, y el CASH efectuó la comparación con amiodarona, metoprolol y propafenona (esta última rama del estudio fue suspendida durante el seguimiento porque la sobrevida de los pacientes era peor que su evolución natural).

El AVID fue el único estudio que demostró una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad total a favor del CDI (37% a 2 años y 31% a 2 años), mientras que tanto en el CID como en el CASH, si bien existió una reducción de la mortalidad total del 20% y el 23%, respectivamente, a favor del CDI, la misma no fue estadísticamente significativa. Cabe acotar que en el CASH los resultados de las ramas amiodarona y metoprolol fueron muy similares.

A propósito del CASH es interesante mencionar que algunas publicaciones[28] previas a la definitiva daban cifras de diferencia de mortalidad estadísticamente significativas a favor del CDI, lo cual finalmente no se cumplió. Esto obliga a reflexionar sobre la importancia de analizar o discutir un trabajo recién cuando se realiza su publicación definitiva, y también refleja la presión de los intereses comerciales que financian el estudio.

Analizaremos principalmente al estudio AVID, no sólo por el valor de sus resultados sino porque es, quizás, el más completo de los tres. El AVID muestra una diferencia significativa en las características de la población estudiada y la misma está relacionada con el uso de betabloqueantes (39,4% en el grupo CDI *versus* 10,1% en el grupo de tratamiento farmacológico). Si bien el bajo porcentaje de pacientes tratados con betabloqueantes es lógico, por ser relativamente reciente su uso en insuficiencia cardíaca, no lo es la diferencia. No debemos obviar este punto especialmente con los importantes resultados observados con la utilización de betabloqueantes, no solamente en la reducción de la mortalidad total sino también de la muerte súbita[29-31]. Además, la posibilidad de asociar amiodarona en los mismos, con resultados probablemente mejores en la reducción de la mortalidad global, como lo demuestra un estudio post-hoc del EMIAT y el CAMIAT[32], abren nuevas puertas para estudios futuros.

Pero quizás el detalle más importante de este estudio radica en el análisis de los resultados. Si bien las cifras de reducción de la mortalidad son, en apariencia, importantes (31% a 3 años) en términos reales de sobrevida, el CDI proporciona 2,6 meses más de vida a 3 años que el tratamiento con fármacos antiarrítmicos, para este caso, fundamentalmente amiodarona. También es cierto que las curvas de sobrevida se van separando por lo cual, si el seguimiento hubiese continuado, probablemente las diferencias hubiesen sido mayores. Esto obliga a pensar que, en el futuro, tendremos que clarificar cuáles son los parámetros a considerar para evaluar la efectividad real de una intervención determinada.

También es importante señalar que un análisis de los resultados del AVID basado en la FEy del ventrículo izquierdo demuestra que el principal beneficio del CDI se observa en los pacientes con FEy entre el 20% y el 34%. En los pacientes con FEy > 35% no hubo diferencias en la sobrevida con fármacos antiarrítmicos y en los que presentaban una FEy < 20%, si bien hubo una tendencia favorable al CDI, la diferencia no fue estadísticamente significativa[33].

Por último digamos que se han realizado muchos trabajos para comparar los costos del tratamiento farmacológico y del implante de cardiodesfibrilador, los cuales no tienen sentido porque la mayoría de los pacientes con CDI reciben terapia antiarrítmica de apoyo por tres razones:

a) Disminuir el número de choques del CDI ahorrando incomodidad al paciente y energía al equipo.

b) Disminuir, en algunos casos, la frecuencia de la TVS para evitar el choque y tratar de que la arritmia sea revertida por sobreestimulación ventricular.

c) Evitar arritmias supraventriculares paroxísticas, que en muchas ocasiones complican al CDI en el diagnóstico diferencial con arritmias ventriculares.

Conclusiones

La mayoría de los estudios investigados muestran errores, ya sea en el diseño, la metodología o el análisis de los resultados, lo cual impide obtener conclusiones adecuadas, especialmente en prevención primaria de la muerte súbita.

Las falencias observadas implican la necesidad de una lectura más cuidadosa de, por los menos,

todos aquellos trabajos cuyos resultados determinen un cambio terapéutico.

El reciente agregado de betabloqueantes como parte del tratamiento del paciente con insuficiencia cardíaca y la posibilidad de utilizarlos asociados con la amiodarona, mejorando su eficiencia, invita a la realización de nuevos estudios comparativos con diseño y metodología adecuados, más aún teniendo en cuenta el alto costo de los CDI en nuestro medio.

SUMMARY

SUDDEN DEATH: AMIODARONE VERSUS IMPLANTABLE DEFIBRILLATOR. THE IMPORTANCE OF THE CORRECT READ OF SCIENTIFIC TRIALS

The quick read of scientific trials due to lack of time, leads, in many occasions, to a wrong analysis of the results. In the last years we have received a lot of information regarding the prevention of sudden or arrhythmic death, fundamentally comparing amiodarone and implantable defibrillator (ICD).

With the aim of testing the importance of the conclusions of the different trials, the design, methodology and results of the most important studies (ATMA and the 13 trials that are part of it, MADIT, CABG-Patch, MUSTT, AVID, CASH and CIDS) are analysed. Apart from analyzing the effect on sudden or arrhythmic mortality, it is principally taken into consideration the effect on total mortality. Moreover, the analysis is divided in studies of primary and secondary prevention of sudden death.

In conclusion, the majority of the studies show mistakes, either on the design, methodology or analysis of the results, what does not allow to obtain appropriate conclusions, principally on primary prevention of sudden death. The observed problems take us to the need of a more careful read of at least all those trials which results determine a therapeutic change. The recent introduction of betablockers as part of the treatment of patients with heart failure and the possibility of using them together with amiodarone improving their efficacy, avoids making new comparative studies, with adequate design and methodology, even more taking into account the high cost of the ICD for our environment.

Bibliografía

1. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators: Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6,500 patients in randomized trials. Lancet 1997; 350: 1417-1424.
2. Moss A, Hall W, Cannom D y col: Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. N Engl J Med 1996; 335: 1933-1940.
3. Bigger J Jr, for the Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators: Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. N Engl J Med 1997; 337: 1569-1575.
4. Buxton A, Kerry L, Fisher J y col: A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1999; 341: 1882-1890.
5. The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators: A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med 1997; 337: 1576-1583.
6. Kuck K, Cappato R, Siebels J y col, for the CASH Investigators: Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation 2000; 102: 748-854.
7. Connolly S, Gent M, Roberts R y col, for the CIDS Investigators: Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. Circulation 2000; 101: 1297.
8. Julian D, Camm AJ, Frangin G y col: Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. Lancet 1997; 349: 667-674.
9. Cairns J, Connolly S, Roberts R y col: Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarizations: CAMIAT. Lancet 1997; 349: 675-682.
10. Elizari M, Martínea JM, Belziti C y col: Mortality following early administration of amiodarone in acute myocardial infarction: results of the GEMICA Trial. Circulation 1996; 94 (Suppl 1): 90, 1996.
11. Ceremuzynski L, Kleczar E, Krzeminska-Pakula M y col: Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: a double-blind, placebo-controlled, pilot study. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 1056-1062.
12. Navarro-López F, Cosin J, Marrugat G y col, for the SSSD Investigators: Comparison of the effects of amiodarone versus metoprolol on the frequency of ventricular arrhythmias and on mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1993; 72: 1243-1248.
13. Burkart F, Pfisterer M, Kiowski W y col: Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS). J Am Coll Cardiol 1990; 16: 1711-1718.
14. Hockings B, George T. Mahrous F y col: Effectiveness of amiodarone on ventricular arrhythmias during and after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987; 60: 967-970.
15. Cairns J, Connolly S, Gent M y col: Post myocardial infarction mortality in patients with ventricular premature depolarizations. Circulation 1991; 84: 550-557.
16. Singh S, Fletcher R, Fisher S y col, for the Survival Trial in Congestive Heart Failure: Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. N Engl J Med 1995; 333: 77-82.
17. Doval H, Nul D, Grancelli H y col, for Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina (GESICA): Randomized trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Lancet 1994; 344: 493-498.
18. Garguichevich J, Ramos J, Gambarte A y col for the Argentine Pilot Study of Sudden Death and Amiodarone Investigators: Effect of amiodarone therapy on mortality in patients with left ventricular dysfunction and asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Argentine Pilot Study of Sudden Death and Amiodarone (EPAMSA). Am heart J 1995; 130: 494-500.

19. Nicklas J, Mc Kenna W, Stewart R y col: Prospective, double-blind, placebo-controlled trial of low-dose amiodarone in patients with severe heart failure and asymptomatic frequent ventricular ectopy. Am Heart J 1991; 122: 1016-1021.
20. Hamer A, Arkles B, Johns J y col: Beneficial effects of low dose amiodarone in patients with congestive cardiac failure: a placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 1768-1774.
21. Ruberman W, Weinblatt E, Glodberg J y col: Ventricular premature beats and mortality after myocardial infarction. N Engl J Med 1977; 297: 750-757.
22. Doval H, Nul D, Grancelli H y col, for the GESICA-GEMA Investigators: Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due tu sudden death. Circulation 1996; 94: 3198-3203.
23. Malik M, Camm J, Janse M y col, on behalf of the EMIAT Investigators: Depressed heart rate variability identifies postinfarction patients who might benefit from prophylactic treatment with amiodarone. A substudy of EMIAT (the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial). J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1265-1275.
24. Julian D, Jackson F, Prescott R y col: Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. Lancet 1982; i: 1142-1147.
25. Waldo A, Camm A, de Ruyter H: Preliminary mortality results from the Survival With Oral D-Sotalol (SWORD) Trial. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 15A.
26. Cardiac Arrhythmia Supression Trial (CAST) Investigators: Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med 1989; 321: 406-410.
27. The CASCADE Investigators: Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (the CASCADE Study). Am J Cardiol 1993; 72: 280-287.
28. Cappato R: Secondary prevention of sudden death: The Dutch Study, the Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillator Trial, the Cardiac Arrest Study Hamburg and the Canadian Defibrillator Study. Am J Cardiol 1999; 83: 68D-73D.
29. Packer M, Bristow M, Cohn J y col: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 334: 1349-1355.
30. MERIT H-F Study Group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353: 2001-2007.
31. CIBIS-II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II). Lancet 1999; 353: 9-13.
32. Boutitie F, Boissel J, Connolly S y col, and the EMIAT and CAMIAT Investigators: Amiodarone interaction with beta-blockers. Analysis of the merged EMIAT and CAMIAT databases. Circulation 1999; 99: 2268-2275.
33. Podrid P, Arnsdorf M, Cheng J: Nonpharmacologic therapy in survivors of sudden cardiac death: role of the implantable cardioverter-defibrillator. http://www.medscape.com/UpToDate/2000

Actúa como si tus actos establecieran una diferencia. Lo hacen.

WILLIAM JAMES

Angiogénesis terapéutica en la cardiopatía isquémica

GUSTAVO L. VERA JANAVEL*, HECTOR F. DEL VALLE*, ELENA C. LASCANO*, JORGE A. NEGRONI*, JUAN C. LINARES CASAS†, ALBERTO J. CROTTOGINI*

A pesar de los avances en la prevención y el tratamiento de la enfermedad coronaria, ésta sigue siendo la principal causa de morbimortalidad en el mundo occidental. En la actualidad el 10% de los pacientes sometidos a coronariografía son aquellos que persisten sintomáticos y limitados en su calidad de vida a pesar de estar máximamente tratados. Para ellos, y para los que combinan territorios revascularizables con no revascularizables, la angiogénesis terapéutica aparece como una alternativa prometedora. En sentido amplio, la angiogénesis es el proceso de neoformación vascular que ocurre durante el desarrollo embrionario y la vida extrauterina. La angiogénesis terapéutica no es más que la utilización de este proceso fisiológico intentando controlarlo en espacio, tiempo y forma. La metodología consiste en administrar los factores angiogénicos de crecimiento, o los genes que los expresan, por diversas vías (intramiocárdica, tópica, parenteral o intrapericárdica). Tanto los tipos de terapia (proteica o génica) como las vías de administración tienen sus ventajas y sus desventajas. Los estudios en modelos animales de isquemia miocárdica crónica demuestran la eficacia de la angiogénesis terapéutica y los resultados de los primeros ensayos clínicos son alentadores. Sin embargo, debido al limitado número de pacientes, la escasez de grupos control y la asociación con otras terapias, debemos ser cautos en la interpretación de los resultados.

Rev Fed Arg. Cardiol 2001; 30: 245-261

En el comienzo de un nuevo siglo la cardiopatía isquémica sigue siendo la principal causa de morbimortalidad en el mundo occidental. El impacto epidemiológico y económico-social de la enfermedad coronaria es notable. En el año 1990 causó alrededor de 6,3 millones de muertes en todo el mundo[1]. La cardiopatía isquémica castiga con más violencia a los países subdesarrollados, con un exceso relativo del 70% respecto de los países desarrollados[2]. En nuestro país es la primera causa de mortalidad[3], con una incidencia aproximada del 30% que se mantiene más o menos estable desde 1980. Si consideramos solamente al grupo etario mayor de 65 años, la tasa llega casi al 40%.

* Departamento de Ciencias Fisiológicas, Farmacológicas y Bioquímicas. Universidad Favaloro. Buenos Aires.
† Centro de Medicina Interna, Rosario.
Dirección postal: Alberto J. Crottogini, Universidad Favaloro, Solís 453. 1078 Buenos Aires. Argentina.
e-mail: crottogini@favaloro.edu.ar

A pesar de los recientes avances en prevención y control de los factores de riesgo y de la variedad de tratamientos invasivos y no invasivos, existen muchos pacientes que permanecen sintomáticos y que, no obstante poseer territorios isquémicos potencialmente recuperables, no pueden beneficiarse con estas terapéuticas, ya sea por ostentar un riesgo demasiado alto o por tener malos lechos distales. Estos enfermos máximamente tratados, que continúan padeciendo síntomas discapacitantes que repercuten decididamente sobre su calidad de vida, constituyen entre el 5% y el 15% de los que son sometidos a cinecoronariografía[5].

Tanto en estos pacientes[6] como en aquellos que padecen enfermedad isquémica vascular periférica[7-11], la administración de factores de crecimiento que promueven la neoformación vascular[12-16], o de los genes que los expresan[17-19], aparece como una alternativa nueva y promisoria. Esta modalidad de tratamiento se denomina angiogénesis terapéutica y, por lo alentador de sus resultados iniciales, ha despertado un enorme interés en la comunidad científica internacional[6,20,21].

Angiogénesis como potencial estrategia terapéutica

El término *angiogénesis terapéutica* fue sugerido inicialmente por Hockel y colaboradores en 1993[22], con el objetivo de describir la inducción o estimulación de neovascularización orientada al tratamiento o prevención de situaciones patológicas caracterizadas por hipoperfusión o hipovascularización local o regional. Es decir, representa el uso terapéutico de agentes biológicos, materiales bioactivos o condiciones del medio ambiente destinados a estimular el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos con el fin de restaurar o aumentar la perfusión de determinados tejidos, revertir la isquemia o acelerar la cicatrización.

Sin embargo, el complejo proceso que involucra el desarrollo y crecimiento de neovasos ha sido estudiado por los científicos desde hace ya varios años. El término *angiogénesis* fue acuñado en 1935 por el patólogo Arthur Hertig para describir la formación de nuevos vasos sanguíneos en la placenta[23].

En 1945, Algire y Chalkley basándose en observaciones microscópicas del comportamiento de xenoinjertos tumorales implantados en ratones, propusieron que el crecimiento de tumores sólidos depende del desarrollo de un nuevo abastecimiento vascular derivado del huésped[24]. Folkman, hace casi 30 años, sugirió las nuevas implicaciones terapéuticas de la inhibición del proceso angiogénico en pacientes oncológicos[25]. Desde entonces se han llevado a cabo diversas investigaciones para caracterizar el crecimiento de las células endoteliales e identificar factores angiogénicos tumorales. Así, se purificaron progresivamente los primeros factores angiogénicos[26-31]. Sin embargo la investigación prospectiva y controlada de su rol terapéutico en las enfermedades cardiovasculares comenzó mucho más tarde. Actualmente, entre otras aplicaciones, se está investigando el lugar que la angiogénesis terapéutica puede ocupar no sólo en el tratamiento de pacientes con cardiopatía isquémica intratable[14-16,19], sino también su utilidad como terapia coadyuvante de los métodos convencionales de revascularización[12,13,18].

Mecanismos de neoformación vascular

El surgimiento y expansión de un lecho vascular es un requisito fundamental para ciertos procesos fisiológicos, como el desarrollo y la diferenciación de órganos durante la embriogénesis, el desarrollo placentario[32], los ciclos endometrial[33,34] y ovárico[35], la adaptación a la hipoxia tisular[36], la inflamación[37] y la cicatrización de heridas[38]. Pero también lo es para procesos patológicos como la oncogénesis[39,40] o el crecimiento de metástasis tumorales[41,42], la poliquistosis ovárica[35], la endometriosis[34,43], la aterogénesis[44-47], las retinopatías proliferativas, la degeneración macular senil, la psoriasis y la artritis reumatoidea[40,48].

El término empleado más comúnmente para definir el crecimiento vascular en general es *angiogénesis* que, en un sentido amplio, hace referencia a la formación de vasos sanguíneos *in situ*. El proceso involucra la participación de células vasculares y no vasculares, así como la disolución de membranas basales y de la matriz extracelular adyacente mediante enzimas proteolíticas (metaloproteinasas[49,50], plasmina[51], colagenasas, activador del plasminógeno y otras proteasas), y la diferenciación (cambio de fenotipo), migración, adhesión y proliferación de células endoteliales (endoteliocitos). Estos endoteliocitos que, en condiciones normales, son células quiescentes con vida media prolongada, se encuentran en un nuevo microambiente con altas concentraciones de factores de crecimiento estimuladores y citoquinas liberadas por los monocitos/macrófagos[52,53] y otras células (inflamatorias y no inflamatorias), por lo cual se activan y entran en la *fase S* del ciclo celular.

Progresivamente se resintetizan la membrana basal y la matriz extracelular contigua, y los pericitos se reorganizan y pasan a formar parte de la túnica media de los vasos de pequeño calibre (capilares y pequeñas vénulas), restableciendo el contacto célula-célula (pericito-endoteliocito). Ulteriormente, a medida que la circulación se restablece, los nuevos vasos formados se elongan de manera progresiva[54]. Los procesos de maduración y remodelado (*pruning*) intervienen en la formación de la estructura tubular final[55].

En los vasos sanguíneos con dimensiones mayores que los capilares se suma la participación de las células del músculo liso vascular (miocitos lisos que responden a los péptidos activos liberados por otras células e inclusive por ellos mismos), quienes también migran y se adhieren a la nueva (resintetizada) matriz extracelular de los neovasos. En teoría la modificación de cualquiera de estas etapas podría promover o interferir la angiogénesis[54].

Angiogénesis, arteriogénesis y vasculogénesis

Con un afán descriptivo se han definido tres términos que supuestamente hacen referencia a procesos distintos involucrados en los mecanismos del desarrollo vascular: *angiogénesis*, *arteriogénesis* y *vasculogénesis*[56]. Esta distinción es, por lo menos, discutible, ya que, como es sabido, los procesos biológicos son un continuo y están estrechamente relacionados unos con otros, sin límites precisos. No obstante, se acepta que el término *angiogénesis* alude al desarrollo de vasos nuevos de pequeño calibre que emergen en forma de brotes a partir de ca-

pilares o vénulas postcapilares preexistentes y que están compuestos sólo por una capa delgada de endoteliocitos[57,58].

La *neoarteriogénesis*, o directamente *arteriogénesis*, se refiere al desarrollo de vasos de mayor calibre, con una túnica media bien desarrollada que rodea a los endoteliocitos y que está compuesta por células musculares lisas. Por lo tanto estos vasos constituyen arteriolas o vasos arteriales y derivan o crecen a partir de anastomosis arteriolares preexistentes[56]. Este es el proceso que está involucrado en el desarrollo de la llamada circulación colateral epicárdica (a partir del reclutamiento, crecimiento y remodelamiento de vasos preexistentes)[59,60]. Aún falta determinar con certeza si este proceso se produce como consecuencia directa de la modulación provocada por factores de crecimiento o si es una respuesta mediada por el flujo sanguíneo resultante del aumento de la capacitancia distal, aunque es probable que ambos estímulos cumplan un rol en la arteriogénesis.

El término *vasculogénesis*, en cambio, ha sido reservado para el desarrollo embriológico de grandes vasos sanguíneos a partir de las células mesenquimáticas o células precursoras inmaduras (hemangioblastos o angioblastos)[61]. Sin embargo se ha comprobado recientemente que este proceso no es exclusivo del desarrollo prenatal temprano, como antes se creía, sino que también puede ocurrir en la vida postnatal[62,63], por ejemplo, en el ciclo endometrial, en el desarrollo placentario, en el miocardio isquémico o en miembros con arteriopatía periférica severa[64].

Estos son los mecanismos a los que recurre el corazón para compensar la enfermedad isquémica. Por lo tanto, estos fenómenos cumplen un rol adaptativo muy importante en pacientes con cardiopatía isquémica de larga data en los cuales la circulación colateral mantiene un flujo indispensable para suplir las demandas cardíacas en reposo[65]. Las consecuencias de la enfermedad cardíaca isquémica dependerán del tiempo de progreso de la enfermedad[66] y del desarrollo de una circulación colateral extensa[67], el cual es lento y no siempre suficiente. El objetivo ideal de la angiogénesis terapéutica es controlar estos complejos fenómenos en tiempo, espacio y forma.

Los factores de crecimiento

El desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, como se describió anteriormente, es un proceso altamente regulado en el cual intervienen distintas células *indiferenciadas* (por ejemplo, precursores endoteliales provenientes de la médula ósea[64,68]) o *especializadas* (por ejemplo, monocitos[53,69], mastocitos[70], endoteliocitos y otras células) y diferentes moléculas señalizadoras[71], diluidas en el citoplasma o en la matriz extracelular.

La matriz extracelular, con sus moléculas de adhesión, enzimas y otras moléculas intersticiales, como los proteoglicanos, juega un papel fundamental en este fenómeno[50,72]. Por ejemplo, constituye el sustrato sobre el cual las células se adhieren y migran[73]. Su degradación es indispensable para dar lugar a los vasos neoformados. Además, su presencia es fundamental para la supervivencia de ciertas células, como por ejemplo los endoteliocitos[74].

Diferentes ligandos y receptores participan en la señalización intra e intercelular. Los *factores de crecimiento* (FC) son moléculas que regulan la migración, proliferación, diferenciación y crecimiento celular, y están codificados por ciertos protooncogenes. Estas moléculas cumplen su función tanto paracrina como autocrinamente.

Al ser activados, los receptores específicos para los FC (receptores tirosin-kinasa, por ejemplo) generan una cascada intracelular de transducción de señales en la que participan otras moléculas llamadas *segundos mensajeros*. Generalmente el paso final es la activación de *factores de transcripción*, proteínas efectoras nucleares que regulan la transcripción y traducción de genes específicos[75].

Existen diversos FC que están involucrados en el proceso angiogénico[76], ya sea estimulándolo o inhibiéndolo (Tabla 1). Además, algunos FC actúan de manera sinérgica o cooperativa para inducir la formación de nuevos vasos[120].

Un delicado y dinámico balance entre estos péptidos estimuladores e inhibidores mantiene una estrecha regulación del complejo proceso[121]. Los FC son también importantes mediadores que intervienen en los procesos de inflamación, cicatrización y remodelamiento tisular[37,38,115]. Más aún, los resultados de estudios recientes sugieren que el proceso angiogénico depende necesariamente de la presencia de células inflamatorias[53,93,122,123].

Actualmente la metodología utilizada en la terapia angiogénica de las enfermedades cardiovasculares está destinada a modular la acción de los factores de crecimiento[124]. A pesar de que el proceso angiogénico está, como ya dijimos, altamente regulado, aparentemente sólo el aumento de la concentración de un FC (*upregulation*) es suficiente para activar toda la cascada de eventos necesarios para el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos[79].

De todos los factores angiogénicos conocidos, los más utilizados a nivel experimental son los *factores de crecimiento fibroblástico* (FGF, del inglés *fibroblast growth factor*) y el *factor de crecimiento del endotelio vascular* (VEGF, del inglés *vascular endothelial growth factor*).

TABLA 1

FACTORES DE CRECIMIENTO INVOLUCRADOS EN LA ANGIOGENESIS

Factores estimuladores de angiogénesis	*Factores inhibidores de angiogénesis*
FGF 1, 2, 4 y 5 (*Fibroblast growth factor*)[77]	Angiostatina[100]
VEGF A a F (*Vascular endothelial growth factor*)[70,78]	TSP 1 y 2 (*Thrombospondin-1 and 2*)[101]
PIGF (*Placental growth factor*)[80]	Talidomida[103]
Angiopoietina 1 y 2[51,81,82]	TNP-470 (AGM-1470)[104]
HGF/SF (*Hepatocyte growth factor/scatter factor*)[83,84]	Fragmento de la prolactina (16 kD)[105]
Angiogenina[30]	Factor plaquetario IV[106]
PDGF (*Platelet-derived growth factor*)[85,86]	Vinblastina[107]
HB-EGF (*Heparin-binding epidermal growth factor*)[87]	Anticuerpos anti-VEGF o anti-VEGFR[108,109]
IGF (*Insulin-like growth factor*)[85]	Anticuerpos anti anb3[110,111]
PTN (*Pleiotrophin*)[88]	VEGI (*Vascular endothelial growth inhibitor*)[112]
TNF-α (*Tumor necrosis factor alpha*)[89]	Fragmentos de la heparina (2,5 y 5 kD)[113,114]
TGF-α y B (*Transforming growth factor alpha*[90] *and beta*[91])	IL-10 (*Interleukin 10*)[115]
IL-8 (*Interleukin 8*)[47]	VEGFR-1 soluble (sVEGFR1 o sFlt1)[116,117] ?
IL-1b (*Interleukin 1b*)[92]	Angiopoietina-2[118,119] ?
HIF-1a (*Hypoxia-inducible factor*)[36,93]	
PR-39 (*Peptid regulator-39*)[93]	
Triptasa[70]	
Heparina no fraccionada[94,95]	
PAF[96] (*Platelet activating factor*)	
Trombopoietina[97]	
PD-ECGF[98] (*Platelet-derived endothelial cell growth factor*), también llamado gliostatina o timidin-fosforilasa[99]	

El signo de interrogación indica que el rol inhibidor no está confirmado.

Factores de crecimiento fibroblástico

Los *factores de crecimiento fibroblástico* son una gran familia de proteínas con propiedades mitogénicas, genéticamente relacionadas[125] y con alta afinidad por la heparina (HBGF, del inglés *heparin-binding growth factors*)[126].

Estas moléculas comparten características estructurales, bioquímicas y funcionales, y poseen la capacidad de estimular diferentes tipos celulares, incluyendo células endoteliales, células del músculo liso vascular, fibroblastos, miocardiocitos y ciertas células tumorales[127]. Todas estas células expresan por lo menos uno de los cuatro receptores tirosin-kinasa (FGFR, del inglés *fibroblast growth factor receptor* = receptor para el FGF) conocidos hasta el momento: FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3 y FGFR-4[125,128]. Estas proteínas transmembrana son conocidas como receptores de alta afinidad para el FGF, para distinguirlas de los receptores de baja afinidad, que no son más que moléculas de heparán sulfato asociadas a la membrana celular[77]. En realidad, estos co-receptores tienen afinidad elevada por los miembros de la familia FGF (Kd = 10^{-9} M) pero menor a la de los FGFR (Kd = 10^{-10} M a 10^{-12} M)[127]. Así, al unirse entre sí, estos diferentes componentes forman un complejo molecular FGF-FGFR-proteoglicano en la membrana plasmática, que activa el proceso intracelular de transducción de señales[129]. Otro de los receptores descriptos es el CR-FGFR (*cystein-rich fibroblast growth factor receptor* = receptor para el FGF rico en cisteína), no asociado a la proteína tirosin-kinasa, que se une a los FGF independientemente de la presencia de heparina. Aparentemente este receptor, abundante en el aparato de Golgi, interviene en el tráfico intracelular del FGF[130].

Los prototipos de esta familia son los dos primeros péptidos descriptos: el FGF ácido (aFGF) y el FGF básico (bFGF), los cuales recibieron ese nombre debido a su diferente punto isoeléctrico[29,77]. Estas proteínas de cadena única son conocidas actualmente como FGF-1 (de 154 aminoácidos) y FGF-2 (de 146 aminoácidos), respectivamente, y son los dos factores de crecimiento fibroblástico más utilizados en los estudios experimentales de angiogénesis terapéutica.

Con respecto a los otros miembros de esta familia, existen por lo menos 18 péptidos caracteriza-

dos: los factores de crecimiento fibroblástico "*oncogénicos*" (FGF-3, FGF-4, FGF-5 y FGF-6), los factores de crecimiento *de queratinocitos* (FGF-7, FGF-8, FGF-9 y FGF-10) y los factores de crecimiento fibroblástico "*huérfanos*" (FGF-11 a FGF-18, acerca de cuya función biológica no hay certeza)[127].

El efecto angiogénico de los prototipos de esta familia de FC (FGF-1 y FGF-2) es uno de los más documentados, ya que su papel en todas las etapas de la neoformación vascular es destacado: por un lado, estimula la producción de enzimas proteolíticas necesarias para la lisis de la membrana basal y de la matriz extracelular; por otra parte, estimula la proliferación y migración de las células endoteliales e induce su organización tubular[127].

La combinación *in vitro* de bFGF y de VEGF representa, quizás, el más poderoso estímulo angiogénico conocido hasta la fecha[120,131]. Además, el bFGF estimula la expresión de VEGF[132].

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es una glucoproteína homodimérica de 34 a 46 kD, también mitogénica pero de acción casi exclusiva sobre las células endoteliales, las cuales expresan los receptores específicos VEGFR-1 (flt-1[133,134]), VEGFR-2 (KDR[135,136] / flk-1[137]) y VEGFR-3 (flt-4[138,139])*.

Anteriormente este péptido era conocido como *vasculotropina* o *factor de permeabilidad vascular* (VPF, del inglés *vascular permeability factor*)[140,141] debido a su propiedad de inducir aumento de la permeabilidad de los lechos capilares.

El VEGF/VPF estimula la proliferación y migración de células endoteliales y su organización tubular[78] e inhibe la apoptosis de esta células, aparentemente por medio del estímulo de la expresión endotelial de una integrina llamada $\alpha v\beta 3$ (receptor para vitronectina)[74]. Mediante el estímulo de esta integrina[142], preserva la señal de supervivencia generada por la adhesión de las células endoteliales a su matriz extracelular. Esta reducción de la apoptosis complementaría el efecto mitogénico del VEGF y conduciría a una mayor viabilidad de las células endoteliales[74].

Además el VEGF, como ya fue mencionado[140,141], regula la permeabilidad vascular[143], favoreciendo la extravasación de proteínas y permitiendo así la formación de un gel de fibrina apto para la migración y organización de las células endoteliales. Estimula también la expresión y liberación de diferentes enzimas proteolíticas necesarias para el clivaje de la membrana basal y de la matriz extracelular[78] la cual, al ser degradada, va dejando el espacio necesario para ser ocupado por los nuevos vasos.

Por otra parte, ciertos estudios experimentales muestran que el VEGF favorece el crecimiento del endotelio tras una angioplastia, es decir que acelera la reendoteliolización postinjuria[144,145]. Esto protegería al vaso de la hiperplasia intimal y del remodelamiento[146]. También, otros FC (los FGF 1 y 2) son potenciales agentes terapéuticos para la injuria vascular[147]. Sin embargo, algunos autores sostienen que los FGF y el VEGF promueven la hiperplasia intimal[148-150].

El VEGF puede encontrarse naturalmente en 5 diferentes isoformas que se denominan, según la cantidad total de aminoácidos de la cadena polipeptídica considerada, $VEGF_{121}$, $VEGF_{145}$, $VEGF_{165}$, $VEGF_{189}$ y $VEGF_{206}$. Todas estas moléculas se sintetizan a partir de un gen único, mediante un proceso de *splicing* alternativo postranscripcional (maduración del transcripto primario, antes llamado ARNhn o ácido ribonucleico heterogéneo nuclear)[151], generando las cadenas con diferentes cantidades de residuos de aminoácidos[152,155].

Todas las isoformas del VEGF son secretorias y tienen también (excepto la isoforma 121) alta afinidad por la heparina y el heparán sulfato de la matriz extracelular. Mientras mayor es la cadena peptídica, mayor es la afinidad de la isoforma del VEGF por esas macromoléculas. Además, todas tienen la misma capacidad para estimular la angiogénesis y pueden aumentar la expresión (*upregulation*) de varias proteasas y otros mediadores involucrados en la formación de nuevos vasos sanguíneos[78,79].

Recientemente han sido identificados 5 genes estructuralmente relacionados con el VEGF, codificantes para factores de crecimiento que también son específicos para células endoteliales. Así, la familia del VEGF incluye a un grupo de péptidos que se denominan: VEGF-A (o VEGF-1), VEGF-B (o VEGF-3), VEGF-C (o VEGF-2), VEGF-D, VEGF-E y VEGF-F[79,154-157]. El VEGF-A es el primer BEGF hallado, descripto más arriba, y en la literatura se lo denomina simplemente VEGF. A esta familia también pertenece el factor de crecimiento placentario (PLGF)[80], una proteína de 149 aminoácidos que estimula el crecimiento de las células endoteliales y posee propiedades similares al VEGF-B[155].

Ha sido demostrado recientemente que el VEGF-C y el VEGF-D, actuando a través del receptor VEGFR-3[158], están relacionados con la neoformación de vasos linfáticos, proceso actualmente conocido como *linfangiogénesis*[157,159].

* VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor; FLT: fms-like tyrosin kinase receptor; KDR: kinase-domain region receptor; flk: fetal liver kinase receptor.

Las angiopoietinas

El sistema *angiopoietina/Tie-2* concitó recientemente una particular atención porque juega un papel crítico en la angiogénesis[160,161] y en el desarrollo del sistema cardiovascular[162]. Las angiopoietinas son pequeñas glucoproteínas que modulan el crecimiento y remodelamiento de los vasos. Hasta el momento son conocidas la Ang-1 y la Ang-2, ligandos específicos de los receptores tirosin-kinasa Tie-2 (expresados en el linaje de las células endoteliales[163]). Existen dos tipos de receptores *tie* descriptos (Tie-1 y Tie-2) que tienen distintos papeles en la formación de los vasos sanguíneos[164,165] al igual que las angiopoietinas[160].

En un modelo de isquemia periférica en conejos, Shyu y colaboradores hallaron, mediante la tranferencia génica de Ang-1, evidencia anatomohistológica y fisiológica del incremento en la formación de vasos colaterales luego de 30 días, efecto no demostrado cuando administraron, mediante la misma técnica, Ang-2[119]. Los autores propusieron el uso terapéutico de la Ang-1 en pacientes con enfermedades isquémicas y afirmaron que el papel de la Ang-2 en la neovascularización postnatal debía ser más estudiado[119].

La angiopoietina 1 (agonista del receptor Tie-2), a pesar de ser un mitógeno débil de endoteliocitos, induce potentemente la formación de brotes endoteliales a través de la secreción de plasmina y de la activación de kinasas de adhesión focal[51,81]. Actúa sinérgicamente con el VEGF para inducir la angiogénesis[81,166] y juega un papel crucial al mediar las interacciones recíprocas entre el endotelio y la matriz extracelular o mesénquima circundante[167]. En contraste con la angiopoietina-2, es un factor quimiotáctico para los endoteliocitos[168]. Además se considera que promueve la "maduración" de la red vascular neoformada tras el estímulo con VEGF[82], aumentando el tamaño del lumen vascular y reclutando células periendoteliales (por ejemplo, pericitos)[167].

En cambio, la angiopoietina 2 es sintetizada en los sitios de remodelamiento o regresión vascular y es, aparentemente, un antagonista de los receptores Tie-2 expresados en células endoteliales[118]. También se le atribuye a la Ang-2 una función de "desestabilización" de las células endoteliales quiescentes, antes de su proliferación. Esta molécula actuaría como una señal angiogénica *de iniciación*, "abriendo" la estructura vascular para permitir la degradación de la membrana basal por parte de las proteasas y facilitando así la acción de inductores angiogénicos como el VEGF[169].

Las respuestas celulares a las angiopoietinas también varían dependiendo de la presencia de VEGF en el microambiente celular[82,118]. Se ha sugerido que la Ang-2 podría colaborar con el VEGF en el frente de invasión de los brotes vasculares al bloquear la estabilización *constitutiva* o la función de maduración promovida por la presencia de Ang-1, permitiendo que los vasos cambien de fenotipo y mantengan un estado más "plástico". En este estado los vasos responderían más a las señales inducidas por el VEGF[82,118].

Factor de crecimiento hepatocitario

Otros factores de crecimiento angiogénicos han sido menos estudiados. Por ejemplo, el factor de crecimiento hepatocitario (HGF), también conocido como *scatter factor* (SF), es un péptido recientemente caracterizado que posee una estructura heterodimérica unida por un puente disulfuro. Al igual que la mayoría de los miembros de la familia del VEGF y del FGF, tiene una gran afinidad con el heparán sulfato y está presente en numerosos grupos celulares, entre los cuales podemos citar al endotelio y a las células musculares lisas. Está implicado en la regeneración tisular, la cicatrización de las heridas y la angiogénesis[84]. Comparte propiedades con los miembros de las familias FGF y VEGF. Como ellos, y a diferencia de otros como el PDGF[86] (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), es directamente angiogénico*. Como en el caso del VEGF, sus propiedades mitogénicas a nivel vascular se limitan al endotelio. Como el FGF, puede inducir la expresión de VEGF por las células musculares lisas y actuar sinérgicamente con él sobre las células endoteliales[85]. Estas propiedades indican un papel importante en la angiogénesis y lo señalan como un interesante candidato para la terapéutica vascular.

Otros fármacos de acción angiogénica

De acuerdo con los datos disponibles, el efecto que los inhibidores de la enzima de conversión (IECA) tienen sobre la angiogénesis es disímil. Así, los IECA con grupo sulfidrilo (captopril) inhiben la respuesta angiogénica en la rata a causa de la inactivación de la metaloproteinasa zinc-dependiente que las células endoteliales requieren para la degradación proteolítica de la matriz extracelular[171]. Otros IECA, en cambio, estimulan la respuesta angiogénica en el tejido isquémico. Fabre y colaboradores[172] demostraron, en el miembro isquémico del conejo, que los IECA no-sulfhidrílicos promueven la angiogénesis en grado similar al observado

* Un factor es "directo" cuando es angiogénico *in vitro* (estímulo específico de células endoteliales) e *in vivo* (por ejemplo, VEGF, FGF. TGF-α, etc.) e indirecto cuando únicamente lo es in vivo (por ejemplo, TNF-α y angiogenina)[170].

con el VEGF. No se conoce el mecanismo responsable de esta angiogénesis aumentada, pero los datos publicados sugieren que este efecto es indirecto y mediado por un aumento en los niveles de óxido nítrico (ON). El ON ejercería un papel regulador de la angiogénesis, como se ha observado en ratones que carecen genéticamente de ON-sintetasa y que tienen retardo en la respuesta angiogénica[173,174] y en conejos con el miembro inferior isquémico en los cuales la administración de *l*-arginina estimula la neovascularización[174]. El VEGF sobreregula la producción endotelial de ON[175,176] y se considera que éste puede ser crucial para la angiogénesis inducida por el VEGF[177,178].

Existen dos mecanismos posibles para explicar el aumento del ON en respuesta a la inhibición de la ECA con agentes no-sulfhidrílicos (perindopril, ramipril, quinapril): 1) la acumulación de bradikinina conduce a una activación de la síntesis de ON[179]; 2) la reducción de la angiotensina II después de la inhibición de la ECA puede conducir a una caída en los niveles de aniones superóxido y a un consecuente aumento en la biodisponibilidad de ON[172].

Con respecto a la heparina, existen evidencias que sugieren que la molécula no fraccionada aumenta la circulación colateral cuando se combina con otros factores angiogénicos como la isquemia repetida, la oclusión coronaria o el ejercicio físico[94,95] y que, además, potencia la acción angiogénica del FGF[180]. El mecanismo de la acción angiogénica de la heparina no ha sido dilucidado aún, pero se supone que el HGF jugaría en él un papel significativo[181]. La heparina fragmentada, por su parte, inhibiría el efecto angiogénico del VEGF[115,114].

Este potencial papel promotor de la respuesta angiogénica a la isquemia por parte de los IECA no sulfhidrílicos, de la *l*-arginina y de la heparina no fraccionada podría tener implicaciones clínicas en el tratamiento de las enfermedades arteriales obstructivas.

Causas de reducción de la respuesta angiogénica

En conejo hipercolesterolémicos homocigotas, la respuesta angiogénica a la isquemia está significativamente reducida[182,183]. Estos hallazgos han sido confirmados recientemente en el mono, así como su corrección al aplicar FC[185].

Los mecanismos responsables de estas observaciones no están completamente dilucidados, pero se supone que pueden radicar en: 1) la disfunción endotelial; 2) la reducción de la producción y/o disponibilidad de los FC.

Estos trabajos despertaron el interés por indagar otras circunstancias patológicas que puedan interferir la angiogénesis. Así, Rivard y colaboradores demostraron, en modelos animales de isquemia, que el envejecimiento[184,185] o la diabetes[186,187] reducen la angiogénesis a causa de una menor expresión de VEGF en el miembro afectado. En estos estudios, la administración exógena de VEGF se asoció con una significativa mejoría de la respuesta angiogénica[185,187].

Terapia proteica y terapia génica

Los FC pueden ser administrados como proteína recombinante (terapia proteica) o transfiriendo los genes que los codifican insertados en *vectores*, tales como plásmidos, liposomas o virus (terapia génica)[11,17,188,189].

Los vectores pueden ser virales o no virales. Entre los primeros se destacan los adenovirus (y muy recientemente los virus adenoasociados) por su mejor perfil de seguridad comparado con otros vectores virales (retrovirus). Entre los no virales los más usados son los plásmidos, que son cadenas de ADN circular bacteriano "desnudo" (no envuelto) en las que se inserta el gen modificado del FC.

Ambas terapias (génica y proteica) promueven la angiogénesis en territorios isquémicos[7-10,12-16,18,19,119,190-195] y normoperfundidos[63,194,195], discutiéndose cuál de ambas presenta el mejor balance entre ventajas y desventajas. Las ventajas de la administración de la proteína recombinante son: a) la no introducción de material genético ni de vectores virales en el organismo; b) el conocimiento exacto de la dosis dada; c) la facilidad para la readministración, ya que el riesgo de una respuesta inmune adversa es muy bajo. Su mayor desventaja es que la brevísima vida media obliga a una administración continuada que eleva los costos[6]. Sin embargo, es importante mencionar que se han desarrollado sistemas de liberación prolongada que permiten un mayor tiempo de exposición a las proteínas angiogénicas administradas[6,10,12].

Las ventajas de la terapia génica son: a) la producción sostenida del factor deseado; b) la exposición prolongada que se logra con una única administración[19]. Las desventajas, además del desconocimiento de la cantidad exacta de FC que se sintetizará, están relacionadas con la introducción de material genético extraño y de virus (cuando se usan como vectores) porque la exposición a estos agentes infecciosos modificados conlleva el riesgo potencial de una respuesta inflamatoria sistémica, persistencia viral, integración del ADN viral en el genoma del paciente o alteraciones en la regulación de ciertos genes[6]. Quienes prefieren a los vectores virales en lugar de los plásmidos se basan en la mayor eficiencia de la transfección, porque los virus están filogenéticamente seleccionados para infectar. Quienes prefieren a los vectores plasmídi-

cos, por su menor riesgo, argumentan que, a pesar de la baja eficiencia de transfección, los niveles de expresión génica son suficientes para promover la angiogénesis deseada.

Con respecto a la mayor especificidad de sitio y al menor riesgo de exposición sistémica, se discute cuál es la terapia más eficaz[6]. Estos efectos probablemente dependan más de la vía de administración[196] (ver a continuación) que de la naturaleza del tratamiento.

Vías de administración

Actualmente se desconoce cuál es la vía de administración más efectiva y segura para inducir respuestas angiogénicas clínicamente relevantes en el miocardio isquémico sin la presencia de efectos adversos que dificulten su aplicación clínica. Diversos estudios experimentales han evaluado la eficacia de diferentes vías de administración. Las ventajas y las desventajas de las mismas han sido cuidadosamente analizadas en un reciente trabajo de Kornowsky y colaboradores[197].

La vía de administración intravascular ha sido estudiada experimentalmente en sus variantes intraarterial (mediante catéteres intracoronarios[14-16] o intrafemorales[7,190]) y endovenosa[198]. A pesar de la facilidad de administración, la inyección intravenosa de factores angiogénicos no ha logrado la eficacia deseada. Aparentemente esto se debe a un efecto "primer pasaje pulmonar"[197] (en analogía con el efecto "primer pasaje hepático" de los fármacos administrados por vía oral). Thirumurti y colaboradores describieron la falta de eficacia de la administración de bFGF en bolo endovenoso en un modelo canino de isquemia miocárdica[198]. En cambio, otros autores[148,199,200] demostraron la eficacia angiogénica del bFGF administrado por vía intracoronaria en el mismo modelo animal de isquemia crónica. Dado que la captación tisular de una sustancia depende, entre otras cosas, de su concentración plasmática, y que la inyección intracoronaria produce picos plasmáticos mayores al no realizar el pasaje por los pulmones, se puede esperar una mayor captación miocárdica después de la administración intracoronaria que después de la inyección endovenosa. Este concepto farmacocinético fue comprobado por Lazarous y colaboradores[201] al evaluar la captación regional de bFGF marcado con yodo radioactivo (I^{125}). Es importante aclarar que no existen datos similares para el VEGF, pero dado que éste también es un factor de crecimiento que se une ávidamente a la heparina, puede esperarse el efecto "primer pasaje pulmonar"[197].

Las desventajas de la administración endovascular son: a) la riesgosa exposición sistémica a los factores angiogénicos[196] (ver más adelante); b) el peligro de hipotensión (dosis dependiente)[202-205]. La administración intrapericárdica es un procedimiento poco invasivo y relativamente simple que ofrece la ventaja teórica de la exposición prolongada del tejido miocárdico a la sustancia administrada debido a la función de reserva del pericardio. Sin embargo, los resultados comunicados son controvertidos[94,196,206,207]; además, la aplicación clínica de esta vía de administración sería dificultosa y poco práctica en pacientes con antecedentes quirúrgicos cardiotorácicos, quienes hasta el momento son los potenciales beneficiarios de esta nueva terapia[6,196].

La vía tópica ha sido más estudiada que las anteriores. Diversos sistemas de liberación prolongada, como las cápsulas de alginato de heparina, las redes de fibrina, los polímeros porosos (polímeros de etilén-vinil-acetato), los hidrogeles, etcétera, han sido usados para la administración de proteínas promotoras de la angiogénesis[10,12,208-211]. La administración tópica local ofrece la ventaja potencial de evitar el rápido lavado producido por el flujo endovascular[196], logrando una mayor permanencia del FC en el tejido miocárdico[212]. Además es menos probable la distribución de grandes concentraciones de FC al resto del organismo. Los resultados obtenidos son, en general, más alentadores que los observados con las vías endovasculares[12,16].

La inyección intramiocárdica directa de ADN desnudo o de proteína recombinante parece ser la más aceptada[6,15,18,19,195,196,213], ya que evitaría el riesgo de niveles sanguíneos elevados de factores de crecimiento que podrían estimular la angiogénesis dentro de las placas ateromatosas (y secundariamente su crecimiento y ruptura), o favorecer el desarrollo de neovasos en territorios remotos como la retina o, peor aún, en metástasis o tumores ocultos.

La inyección intramiocárdica puede realizarse por vía transespicárdica[15,18,19,195] o por vía transendocárdica[196,213-215]. La vía transepicárdica, así como la vía tópica, necesitan un acceso quirúrgico lo cual limita su utilidad práctica, además de dificultar el diseño de ensayos clínicos con grupo control para el estudio de la terapia angiogénica aislada[6,19].

Con respecto a la vía transendocárdica, el procedimiento es mínimamente invasivo, ya que se llega hasta la cámara ventricular izquierda a través de un acceso endovascular arterial percutáneo[216] pero probablemente con riesgo menor al de la angioplastia transluminal ya que no se involucra la luz coronaria. Tal vez esta vía representa la alternativa más promisoria ya que la administración se localiza en sitios elegidos específicamente por el profesional en base al estado funcional de cada región del ventrículo izquierdo[217]. Esto se logra con la ayuda de un moderno sistema de navegación y mapeo electromecánico tridimensional y en tiempo real, basado

en adquisiciones de electrogramas locales (NOGA, Biosense Webster, Johnson & Johnson)[218,219]. Sus ventajas son el escaso tiempo de exposición a los rayos X (sólo el necesario para ubicar el catéter en la cámara ventricular izquierda)[218], la utilidad de los parámetros globales[220] y regionales[221] que aporta (acortamiento sistólico local, actividad eléctrica local, fracción de eyección, etc.) y la posibilidad de realizar las inyecciones transendocárdicas con el mismo catéter que se utiliza para hacer la adquisición diagnóstica[213,216]. Este procedimiento está contraindicado en aquellos pacientes con válvulas protésicas en posición aórtica o con evidencia de adelgazamiento mural del ventrículo izquierdo o trombos intracavitarios.

De los modelos animales a los estudios clínicos

Si bien conceptualmente se podrían utilizar intervenciones que interfieran con la atenuación de la respuesta angiogénica (por ejemplo, una inhibición de los factores antiangiogénicos), la mayoría de los trabajos se han centrado en el uso de los FC como el VEGF y el bFGF. Los primeros estudios que demostraron un efecto angiogénico en animales se realizaron en 1992, ambos con bFGF: uno en un modelo de isquemia periférica[222] y el otro en un modelo de infarto de miocardio[225]. Estos resultados fueron confirmados posteriormente por otros autores que usaron VEGF[190,192,224] y aFGF[208]. A partir de entonces han sido aportados nuevos resultados que demostraron que los factores de crecimiento (administrados por medio de terapia proteica o génica) inducen una densidad mayor en los vasos capilares y/o colaterales, una mejor función vasomotora endotelial, un aumento del flujo coronario regional y una mejor función miocárdica[193,225]. Recientemente se ha comprobado también la eficacia del SF/HGF[84].

Los resultados obtenidos en animales experimentales indujeron a muchos investigadores a proponer ensayos en fase I, centrándose inicialmente en la patología vascular periférica. En 1994, Isner[7] inició ensayos clínicos en pacientes con arteriopatía periférica aplicando ADN "desnudo" mediante un balón de angioplastia en dosis crecientes para su transferencia a la pared vascular. Comprobó al año un aumento del flujo, disminución del dolor de reposo y evidencia objetiva de formación vascular histológica y angiográfica. El mismo grupo de investigadores obtuvo resultados favorables en 1998 utilizando esta vez la vía intramuscular[8]. Si bien en ambas instancias no hubo grupos control, las conclusiones iniciales de estos y otros trabajos fueron muy alentadoras.

Pero el interés de los investigadores no se restringió al empleo de los FC en la isquemia arterial periférica[226]. En febrero de 1998, Schumacher[227] publicó la primera terapéutica angiogénica en la cardiopatía isquémica humana: en un estudio randomizado de 20 pacientes sometidos a cirugía coronaria, se inyectó FGF en el miocardio vecino a la arteria descendente anterior. A las 12 semanas se comprobó (por angiografía de sustracción digital) la existencia de una neovascularización en el área miocárdica inyectada en los casos estudiados pero no en los controles. Actualmente, a casi tres años de seguimiento, la mejoría clínica, angiográfica y ecocardiográfica sigue manifestándose[15].

Los estudios clínicos con abordaje quirúrgico publicados hasta hoy son, además del citado, los de Rosengart (inyección intramiocárdica de adenovirus codificante para $VEGF_{121}$)[18], Laham (administración tópica de bFGF recombinante de liberación prolongada)[12] y Symes (inyección intramiocárdica de plásmido de VEGF165)[19]. En todos ellos los resultados han sido favorables, aunque con escaso número de pacientes. Además hay que tener en cuenta que en tres de ellos hubo cirugía de bypass asociada[12,15,18], y en los dos en los que se realizó terapia génica no hubo grupo control[18,19]. Los trabajos clínicos que utilizan la vía de administración intracoronaria son, hasta la fecha, el de Hendel (VEGF recombinante)[15] y el de Udelson (bFGF recombinante)[14]. El primero es la extensión de las comunicaciones iniciales de Henry[205,228], precursoras del VIVA Trial (*VEGF in Ischemia for Vascular Angiogenesis*), aún en desarrollo, y que involucra al mayor número de pacientes (178) publicados hasta el momento. En la más reciente comunicación de este ensayo[16], difundida en las Sesiones Científicas 2000 de la American Heart Association, el seguimiento a un año no muestra diferencias significativas entre los grupos tratados y el grupo placebo. El estudio de Udelson muestra una discreta mejoría en la perfusión de reposo y ejercicio en 45 pacientes a los 180 días de seguimiento.

Trabajos en curso en la Universidad Favaloro

A la fecha han concluido dos estudios experimentales en el Departamento de Ciencias Fisiológicas, Farmacológicas y Bioquímicas de la Universidad Favaloro. El primero[193] analizó el efecto angiogénico del plásmido de FGF ácido secretorio[229] en un modelo porcino de isquemia crónica por oclusión progresiva de la arteria circunfleja. A las 3 semanas de isquemia los cerdos tratados (n = 11) recibieron 10 inyecciones intramiocárdicas de 200 µl conteniendo un total de 4 mg de DNA plasmídico (0,4 mg por inyección) y los controles (n = 9) 10 inyecciones con 200 µl de solución fisiológica cada una. Cuatro semanas más tarde, los cerdos tratados mostraron una mejor tolerancia al esfuerzo evidenciada por un sig-

nificativo aumento de la función contráctil (engrosamiento parietal sistólico) y de la perfusión (SPECT TC^{99} sestamibi) durante el estrés farmacológico con dipiridamol con respecto a los valores pretratamiento. La histopatología mostró una densidad capilar significativamente mayor en el grupo tratado en relación con el grupo control. El segundo estudio (actualmente en fase de procesamiento de datos) analiza, en el mismo modelo animal y con un protocolo semejante, el efecto angiogénico de un plásmido conteniendo el gen codificante para VEGF producido en el país por Bio Sidus. Además se intenta verificar el perfil de seguridad del producto analizando en tejidos remotos (hígado, retina, pulmón, intestino, músculo esquelético, gónadas) la expresión del gen y la presencia de angiogénesis indeseada. Si los resultados de este trabajo son los esperados se pasará a un estudio clínico fase I en pacientes coronarios que a pesar de estar máximamente tratados permanecen sintomáticos. Además es importante mencionar que, en colaboración con el Departamento de Patología Vascular del *Istituto Dermopatico dell'Immacolata* (Roma, Italia), dirigido por el Dr. Maurizio Capogrossi, este plásmido se está utilizando en estudios de isquemia periférica en conejos, esperándose (según los resultados obtenidos) pasar a la fase clínica en pacientes con claudicación isquémica de miembros inferiores.

Potenciales complicaciones de la terapia angiogénica

Es importante mencionar el riesgo, aún no demostrado en ninguno de los trabajos clínicos publicados[7-10,12-16,18,19], de angiogénesis patológica[40].

El VEGF juega un papel en desarrollo de la neovascularización intraocular, como la retinopatía diabética[230,231]. Es cierto que la presencia de esta patología es criterio de exclusión en estudios de angiogénesis, pero es improbable que la neovascularización pueda ocurrir en una retinopatía no isquémica.

Otro potencial efecto adverso es la estimulación del desarrollo tumoral. Se han excluido de los estudios clínicos a los pacientes con tumores malignos conocidos, pero existiría, teóricamente, la posibilidad de que los FC estimulen el crecimiento de tumores no diagnosticados[41,42]. Hay evidencias de la participación de FC en la angiogénesis tumoral[232,233]. Además se están llevando a cabo diversas investigaciones para comprobar los efectos antitumorales de los inhibidores de la angiogénesis[234,235]. No obstante ciertos trabajos demuestran la falta de potencial oncogénico de ciertos FC[236,237]. Lo cierto es que por el momento no existen evidencias clínicas concretas al respecto.

Otra observación radica en la neovascularización de las placas ateroscleróticas[44,45,149,150,238,239] que podrían causar su inestabilidad[240] y ruptura[241,242]. Esto no se ha observado concluyentemente durante el seguimiento de pacientes tratados con angiógenos.

Se han señalado también casos de edema secundario al aumento de permeabilidad capilar[8], hipotensión sistémica[202-205], así como anemia, trombocitopenia hiperostosis, nefropatía membranosa y proteinuria[243-245].

Comentarios finales

Los resultados iniciales de la angiogénesis terapéutica en la cardiopatía isquémica humana han sido alentadores pero no concluyentes, debido a la escasez de pacientes estudiados, a lo limitado del seguimiento y a la pobreza de casos control. Quedan todavía muchas preguntas por contestar. No sabemos qué FC proporciona la mejor respuesta angiogénica (tal vez se necesite usar combinaciones teniendo en cuenta, por ejemplo, el efecto sinérgico entre el bFGF y el VEGF que se ha demostrado tanto *in vitro* como en modelos animales), el tipo de terapia (proteica o génica), la dosis ideal, la vía y la frecuencia de administración. Desconocemos aún el perfil de seguridad en el largo plazo y la duración del efecto terapéutico. Finalmente, al diagramar los estudios clínicos controlados se deberá establecer cuáles son los *end-points* óptimos para estimar los efectos terapéuticos. En el caso del VEGF, por ejemplo, el tamaño predominante de los nuevos vasos parece ser inferior a 200 μm y la coronariografía no parece ser lo suficientemente sensible para detectar diferencias, a menos que se utilicen metodologías muy minuciosas, como la cuantificación de la densidad colateral o la angiografía por sustracción digital. Al igual que en los estudios comparativos entre cirugía coronaria y angioplastia, ¿deberíamos considerar como *end-points* a la muerte y al infarto? ¿o simplemente serían suficientes los indicadores de calidad de vida, clase clínica de la angina o los tests ergométricos para justificar el uso de esta nueva terapia? Nosotros creemos que en un tema como éste, en el cual existe un entusiasmo tan desbordante y una indudable presión de la industria, deberían priorizarse siempre los criterios objetivos y cuantificables (SPECT, PET, eco-estrés, NMR) antes que los subjetivos (clase funcional, consumo de nitritos, calidad de vida) que están influidos tan intensamente por el "efecto placebo"[246].

Sólo cuando tengamos las respuestas a algunas de estas dudas podremos extraer conclusiones más confiables acerca de la utilidad de la angiogénesis terapéutica para mejorar la cantidad y calidad de vida de los pacientes portadores de cardiopatía isquémica.

Sin duda estamos dando apenas los primeros pasos en un camino largo, apasionante y muy prometedor.

SUMMARY

THERAPEUTIC ANGIOGENESIS IN ISCHEMIC HEART DISEASE

Despite recent advances in the prevention and therapy of ischemic cardiopathy, this disease is still the principal cause of morbidity and mortality in the western world. At present, approximately 10% of the patients undergoing cinecoronariography are those who, despite maximal treatment, remain symptomatic and with severely limited quality of life. Others exhibit areas which can be treated by invasive revascularization, combined with territories that are not amenable for these procedures. In these populations, therapeutic angiogenesis appears as a promising alternative. In general terms, angiogenesis describes the formation of new blood vessels. The process takes place not only during organ development but also during postnatal life. Therapeutic angiogenesis may be defined as the utilization of this physiological process, attempting to control it in spatial and temporal terms. The method consists in the administration of the angiogenic growth factors or of the genes encoding for them through diverse delivery strategies (intramyocardial, topic, parenteral, intrapericardial). Each type of therapy (protein vs. gene) has its advantages and disadvantages. The same can be said regarding the administration strategies. Most of the studies done in animal models of myocardial ischemia have shown the efficacy and safety of therapeutic angiogenesis, and the preliminary results of the first few clinical studies are encouraging. However, due to the limited number of patients, the difficulty in including control groups and the frequent presence of associated therapies, the results should be interpreted with caution.

Bibliografía

1. Murray CJL, Lopez AD: Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1269-1276.
2. Reddy KS, Yusuf S: Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. Circulation 1998; 97: 596-601.
3. Las Condiciones de Salud en las Américas. Washington: OPS Publicacion Científica, Vol. II, 1994: 549.
4. Programa Nacional de Estadísticas de Salud. Estadísticas Vitales. Información Básica, Serie 5, Número 38, 1994. Ministerio de Salud y Acción Social. Buenos Aires. República Argentina, diciembre 1995.
5. Henry TD: Therapeutic angiogenesis. Br Med J 1999; 318: 1536-1539.
6. Simons M, Bonow RO, Chronos NA y col: Clinical trials in coronary angiogenesis: issues, problems, consensus. An expert panel summary. Circulation 2000; 102: e73-e86.
7. Isner JM, Walsh K, Symes J y col: Arterial gene therapy for therapeutic angiogenesis in patients with peripheral artery disease. Circulation 1995; 91: 2687-2692.
8. Baumgartner I, Pieczek A, Manor O y col: Constitutive expression of phVEGF 165 after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia. Circulation 1998; 97: 1114-1123.
9. Lazarous DF, Unger EF, Epstein SE y col: Basic fibroblast growth factor in patients with intermittent claudication: results of a phase I trial. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1239-1244.
10. Kipshidze N, Chekanov V, Chawla P y col: Angiogenesis in a patient with ischemic limb induced by intramuscular injection of vascular endothelial growth factor and fibrin platform. Tex Heart Inst J 2000; 27: 196-200.
11. Melillo G. Capogrossi MC: Prospects of gene therapy in the treatment of peripheral arterial diseases. Minerva Cardioangiol 1998; 46: 297-298.
12. Laham RJ, Sellke FW, Edelman ER y col: Local perivascular delivery of basic fibroblast growth factor in patients undergoing coronary bypass surgery. Results of a phase I randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Circulation 1999; 1000: 1865-1871.
13. Pecher P, Schumacher BA: Angiogenesis in ischemic human myocardium: clinical results after 3 years. Ann Thorac Surg 2000; 69: 1414-1419.
14. Udelson JE, Dilsizian V, Laham RJ y col: Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 improves stress and rest myocardial perfusion abnormalities in patients with severe symptomatic chronic coronary artery disease.
15. Hendel RC, Henry TD, Rocha-Singh K y col: Effect of intracoronary recombinant human vascular endothelial growth factor on myocardial perfusion: evidence for a dose-dependent effect. Circulation 2000; 101: 118-121.
16. Henry TD, McKendall GR, Azrin MA y col: VIVA Trial: one year follow up. Circulation 2000; 102 (Suppl II): II 309 (Abstract 1516).
17. Melillo G, Capogrossi MC: Gene therapy with angiogenic factors for the treatment of ischemic diseases. Ital Heart J 2000; 1 (Suppl 3): S59-S60.
18. Rosengart TK, Lee LY, Patel SR y col: Angiogenesis gene therapy: phase I assessment of direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing $VEGF_{121}$ cDNA to individuals with clinically significant severe coronary artery disease. Circulation 1999; 1000: 468-474.
19. Symes JF, Losordo DW, Vale PR y col: Gene therapy with vascular endothelial growth factor for inoperable coronary artery disease. Ann Thorac Surg 1999; 68: 830-837.
20. Capogrossi MC: Protocols on clinical research and therapeutical applications of angiogenic therapy. Minerva Cardioangiol 1999; 47: 380.
21. Pantely GA, Porter JM: Therapeutic angiogenesis: time for the next phase. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1245-1247.
22. Hockel M, Schlenger K, Doctrow S y col: Therapeutic angiogenesis. Arch Surg 1993; 128: 423-429.
23. Hertig AT: Angiogenesis in the early human chorion and in the primary placenta of the macaque monkey. Contrib Embryol 1935; 25: 37-91.
24. Algire GH, Chalkley HW: Vascular reactions of normal and malignant tissues in vivo I. Vascular reactions of mice to wounds and to normal and neoplastic transplants. J Natl Cancer Inst 1945; 6: 73-85.
25. Folkman J: Tumor angiogenesis: therapeutic implications. N Engl J Med 1971; 285: 1182-1186.
26. Folkman J, Merier E, Abernathy C y col: Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. J Exp Med 1971; 133: 275-288.
27. Shing Y, Folkman J, Sullivan R y col: Heparin affinity: purification of a tumor-derived capillary endothelial cell growth factor. Science 1984; 223: 1296-1298.

28. Maciag T, Mehlman T, Friesel R y col: Heparin binds endothelial cell growth factor, the principal mitoen in the bovine brain. Science 1984; 225: 932-935.
29. Baird A, Bohlen P, Esch F y col: Acidic fibroblast growth factor (FGF) from bovine brain: amino-terminal sequence and comparison with basic FGF. EMBO J 1985; 4: 1951-1956.
30. Fett JW, Strydom DJ, Lobb RF y col: Isolation and characterization of angiogenin, an angiogenic protein human carcinoma cells. Biochem 1985; 24: 5480-5486.
31. Gospodarowicz D, Ferrara N, Schweigerer L y col: Structural characterization and biologic functions of fibroblast growth factor. Endocrine Rev 1987; 8: 95-114.
32. Damsky CH, Fisher SJ: Trophoblast pseudo-vasculogenesis: faking it with endothelial adhesion receptors. Curr Opin Cell Biol 1998; 10: 660-666.
33. Gordon JD, Schifren JL, Poulk RA y col: Angiogenesis in the female reproductive tract. Obstet Gynecol Surg 1995; 50: 688-697.
34. Shifren JI, Tseng JF, Zaloudek CJ y col: Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 3112-3118.
35. Abulafia O, Sherer DM: Angiogenesis of the ovary. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 240-246.
36. Martin C, Yu AY, Jiang B-H y col: Cardiac hypertrophy in chronically anemic fetal sheep: increased vascularization is associated with increased myocardial expression of vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor-1. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 527-534.
37. Brenchley PE: Angiogenesis in inflammatory joint disease: a target for therapeutic intervention. Clin Exp Immunol 2000; 121: 426-429.
38. Devalaraja RM, Nanney LB, Quian Q y col: Delayed wound healing in CXCR2 knockout mice. J Invest Dermatol 2000;115: 234-244.
39. Fokman J: Clinical applications of research on angiogenesis. N Engl J Med 1995; 333: 1757-1763.
40. Folkman J: Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid, and other disease. Nat Med 1995; 1: 27-31.
41. Weinstat-Saslow D, Steeg PS: Angiogenesis and colonization in the tumor metastatic process: basic and applied advances. FASEB J 1994; 8: 401-407.
42. Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG: Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. Cell 1991; 64: 327-336.
43. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Sobis H y col: Angiogenic activity of peritoneal fluid from women with endometriosis. Fertil Steril 1993; 59: 778-782.
44. O'Brien ER, Garvin MR, Dev R y col: Angiogenesis in human coronary atherosclerotic plaques. Am J Pathol 1994; 145: 883-894.
45. Barger AC, Beeuwkes R III, Lainey LL y col: Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries: a possible role in the pathophysiology of atherosclerosis. N Engl J Med 1984; 310: 175-177.
46. Van Damme H, Demoulin JC, Zicot M y col: Pathological aspects of carotid plaques. Surgical and clinical significance. J Cardiovasc Surg (Torino) 1992; 33: 46-53.
47. Simonini A, Moscucci M, Muller DWM y col: IL-8 is an angiogenic factor in human coronary atherectomy tissue. Circulation 2000; 101: 1519-1526.
48. Firestein GS: Starving the synovium: angiogenesis and inflammation in rheumatoid arthritis. J Clin Invest 1999; 103: 3-4.
49. Johnson LL, Dyer R, Hupe DJ: Matrix metalloproteinases. Curr Opin Chem Biol 1998; 2: 466-471.
50. Haas TL, Milkiewicz M, Davis SJ y col: Matrix metalloproteinase activity is required for activity-induced angiogenesis in rat skeletal muscle. Am J Physiol 2000; 279: H1540-H1547.
51. Kim I, Kim HG, Moon SO y col: Angiopoietin-1 induces endothelial cell sprouting through the activation of focal adhesion kinase and plasmin secretion. Circ Res 2000; 86: 952-959.
52. Sunderkotter C, Goebeler M, Schulze-Osthoff K y col: Macrophage-derived angiogenesis factors. Pharmacol Ther 1991; 51: 195-216.
53. Moldovan NI, Goldschmidt-Clermont PJ, Parker-Thornburg J y col: Contribution of monocytes/macrophages to compensatory neovascularization: the drilling of metalloelastase-positive tunnels in ischemic myocardium. Circ Res 2000; 87: 378-384.
54. Ware JA, Simons M: Angiogenesis in ischemic heart disease. Nat Med 1997; 3: 158-164.
5. Risau W: Mechanisms of angiogenesis. Nature 1997; 386: 671-674.
56. Schaper W, Piek JJ, Muñoz-Chapuli R y col: Collateral circulation of the heart. *En*: Ware JA, Simons M (eds): Angiogenesis an cardiovascular disease. New York, Oxford University Press, 1999, pp 159-198.
57. Dumont DJ, Fong GH, Puri MC y col: Vascularization of the mouse embryo: a study of flk-1, tek, tie, and vascular endothelial growth factor expression during development. Dev Dyn 1995; 203: 80-92.
58. Folkman J, Haudenschild C: Angiogenesis in vitro. Nature 1980; 288: 551-556.
59. Sasayama S, Fujita M: Recent insights into coronary collateral circulation. Circulation 1992; 85: 1197-1204.
60. Schaper W, Ito WD: Molecular mechanisms of coronary collateral vessel growth. Circ Res 1996; 79: 911-919.
61. Risau W, Flamme I: Vasculogenesis. Ann Rev Cell Dev Biol 1995; 11: 73-91.
62. Isner JM, Asahara T: Angiogenesis and vasculogenesis as therapeutic strategies for postnatal neovascularization. J Clin Invest 1999; 103: 1231-1236.
63. Springer ML, Chen AS, Kraft PE y col: VEGF gene delivery to muscle: potential role for vasculogenesis in adults. Mol Cell 1998; 2: 549-558.
64. Asahara T, Masuda H, Takahashi T y col: Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. Circ Res 1999; 85: 221-228.
65. Charney R, Cohen M: The role of the coronary collateral circulation in limiting myocardial ischemia and infarct size. Am Heart J 1993; 126: 937-945.
66. Fulton WFM: The time factor in the enlargement of anastomoses in coronary artery disease. Scott Med J 1964; 9: 18-23.
67. Tsuchiya G: Postmortem angiographic studies on the intercoronary arteral anastomoses. Report I: Studies on intercoronary arterial anastomoses in adult human hearts and the influence on the anastomoses of structures of the coronary arteries. Jpn Circ J 1970; 34: 1213-1220.
68. Asahara T, Murohara T, Sullivan A y col: Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. Science 1997; 275: 964-967.
69. Arras M, Ito WD, Scholz D y col: Monocyte activation in angiogenesis and collateral growth in the rabbit hindlimb. J Clin Invest 1998; 101: 40-50.
70. Blair RJ, Meng H, Marchese MJ y col: Human mast cells stimulate vascular tube formation. Tryptase is a novel, potent angiogenic factor. J Clin Invest 1997; 99: 2691-2700.
71. Beck L Jr, D'Amore PA: Vascular development: celullar and molecular regulation. FASEB J 1997; 11: 365-373.
72. Schworak NW, Rosenberg RD: Heparan sulfate proteoglycans. En: Ware JA, Simons M (eds): Angiogenesis and cardiovascular disease. New York, Oxford University Press, 1999, pp 60-78.

73. Chapman HA: Plasminogen activators, integrins, and the coordinated regulation of cell adhesion and migration. Curr Opin Cell Biol 1997; 9: 714-724.
74. Strömblad S, Becker JC, Yebra M y col: Suppression of p53 activity and $p21^{WAF1/CIP1}$ expression by vascular cell integrin anb5 during angiogenesis. J Clin Invest 1996; 98: 426-433.
75. Ware JA: Cellular mechanisms of angiogenesis. En: Ware HA, Simons M (eds): Angiogenesis and cardiovascular disease. New York, Oxford University Press, 1999, pp 30-59.
76. Folkman J, Klagsbrun M: Angiogenic factors. Science 1987; 235: 442-447.
77. 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.
78. Thomas KA: Vascular endothelial growth factor, a potent and selective angiogenic agent. J Biol Chem 1996; 271: 603-606.
79. Hamawy AH, Lee LY, Crystal RG y col: Cardiac angiogenesis and gene therapy: a strategy for myocardial revascularization. Curr Opin Cardiol 1999; 14: 515-522.
80. Maglione D, Guerriero V, Viglietto G y col: Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 9267-9271.
81. Koblizek TI, Weiss C, Yancopoulos GD y col: Angiopoietin-1 induces sprouting angiogenesis in vitro. Curr Biol 1998; 8: 529-532.
82. Asahara T, Chen D, Takahashi T y col: Tie2 receptor ligands, angiopoietin-1 and angiopoietin-2, modulate VEGF-induced postnatal neovascularization. Circ Res 19948; 83: 233-240.
83. Witzenbichler B, Van Belle E, Chang L y col: Scatter factor (SF) induces vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in vascular smooth muscle cells (VSMC) and acts synergistic to VEGF on endothelial cell (EC) migration in vivo. Circulation 1996; 94: I 593-594 (Abstract).
84. Van Belle E, Witzenbichler B, Chen D y col: Potentiated angiogenic effect of scatter factor/hepatocyte growth factor via induction of vascular endothelial growth factor: the case for paracrine amplification of angiogenesis, Circulation 1998; 97: 381-390.
85. Nicosia RF, Nicosia SV, Smith M: Vascular endothelial growth factor, platelet-derived growth factor, and insulin-like growth factor-1 promote rat aortic angiogenesis in vitro. Am J Pathol 1994; 145: 1025-1029.
86. Sato N, Beitz JG, Kato J y col: Platelet-derived growth factor indirectly stimulates angiogenesis in vitro. Am J Pathol 1993; 142: 1119-1130.
87. Abramovitch R, Neeman M, Reich R y col: Intercellular communication between vascular smooth muscle and endothelial cells mediated by heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and vascular endothelial growth factor. FEBS Lett 1998; 425: 441-447.
88. Zhang N, Deuel TF: Pleiotrophin and midkine, a family of motigenic and angiogenic heparin-binding growth and differentiation factors. Curr Opin Haematol 1999; 6: 44-50.
89. Norrby K: TNF-alpha and de novo mammalian angiogenesis. Microvasc Res 1996; 52: 79-83.
90. Schmitt FC, Soares R: TGF-alpha and angiogenesis. Am J Surg Pathol 1999; 23: 358-359.
91. Iruela-Arispe ML, Sage EH: Endothelial cells exhibiting angiogenesis in vitro proliferate in response to TGF-beta. J Cell Biochem 1993; 52: 414-430.
92. Maruyama K, Mori Y, Murasawa S y col: Interleukin-1b upregulates cardiac expression of vascular endothelial growth factor and its receptor KDR/flk-1 via activation of protein tyrosine kinases. J Mol Cell Cardiol 1999; 31: 607-617.
93. Li J, Post M, Volk R y col: PR39, a peptide regulator of angiogenesis. Nat Med 2000; 6: 49-55 (Erratum: Nat Med 2000; 6: 356).
94. Uchida Y, Yanagisawa-Miwa, Nakamura F y col: Angiogenic therapy of acute myocardial infarction by intrapericardial injection of basic fibroblast growth factor and heparin sulfate: an experimental study. Am Heart J 1995; 130: 1182-1188.
95. Bombardini T, Picano E: The coronary angiogenetic effect of heparin: experimental basis and clinical evidence. Angiology 1997; 48: 969-976.
96. Montrucchio G, Lupia E, Battaglia E y col: Platelet-activating factor enhances vascular endothelial growth factor-induced endothelial cell motility and neoangiogenesis in a murine Matrigel model. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 80-88.
97. Brizzi MF, Battaglia E, Montrucchio G y col: Thrombopoietin stimulates endothelial cell motility and neoangiogenesis by a platelet-activating factor-dependent mechanism. Circ Res 1999; 84:785-796.
98. Heldin CH, Usuki K, Miyazono K: Platelet-derived endothelial cell growth factor. J Cell Biochem 1991; 47: 208-210.
99. Griffiths L, Stratford IJ: Platelet-derived endothelial cell growth factor thymidine phosphorylase in tumour growth and response to therapy. Br J Cancer 1997; 76: 689-693.
100. O'Really MS: Angiostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and of tumor growth. EXS 1997; 79: 273-294.
101. Lawler J: The function of thrombospondin-1 and -2. Curr Opin Cell Biol 2000; 12: 634-640.
102. Cirri L, Donnini S, Morbidelli L y col: Endostatin: a promising drug for antiangiogenic therapy. Int J Biol Markers 1999; 14: 263-267.
103. Domato RJ, Loughnan MS, Flynn E: Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 4082-4085.
104. Kusaka M, Sudo K, Matsutani E y col: Cytostatic inhibition of endothelial cell growth by the angiogenesis inhibitor TNP-470 (AGM-1470). Br J Cancer 1994; 69: 212-216.
105. Ferrara N, Clapp C, Weiner R: The 16K fragment of prolactin specifically inhibits basal or fibroblast growth factor stimulated growth of capillary endothelial cells. Endocrinology 1991; 129: 896-900.
106. Tanaka T, Manome Y, Wen P y col: Viral vector-mediated transduction of a modified platelet factor 4 cDNA inhibits angiogenesis and tumor growth. Nat Med 1997; 3: 437-442.
107. Vacca A, Iurlaro M, Ribatti D y col: Antiangiogenesis is produced by nontoxic doses of vinblastine. Blood 1999; 94: 4143-4155.
108. Schaleppi JM, Wood JM: Targeting vascular endothelial growth factor (VEGF) for anti-tumor therapy, by anti-EVGF neutralizing monoclonal antibodies or by VEGF receptor tyrosine-kinase inhibitors. Cancer Metastasis Rev 1999; 18: 473-481.
109. Witte L, Hicklin DJ, Zhu Z y col: Monoclonal antibodies targeting the VEGF receptor-2 (Flk1/KDR) as an anti-angiogenic therapeutic strategy. Cancer Metastasis Rev 1998; 17: 155-161.
110. Gutheil JC, Campbell TN, Pierce PR y col: Targeted antiangiogenic therapy for cancer using Vitaxin: a humanized monoclonal antibody to the integrin alphavbeta3. Clin Cancer Res 2000; 6: 3056-3061.
111. Lin EC, Carron CP, Meyer DM y col: A series of function blocking antibodies against the alpha v beta 3 integrin bind allosteric to the ligand binding site and induce ligand dissociation. Cell Adhes Commun 1998; 6: 451-464.
112. Zhai Y, Ni J, Jiang GW y col: VEGI, a novel cytokine of the tumor necrosis factor family, is an angiogenesis inhibitor that suppresses the growth of colon carcinomas in vivo. FASEB J 1999; 13: 181-189.
113. Norrby K, Ostergaard P: A 5.0-kD heparin frantion systemically suppresses $VEGF_{165}$- mediated angiogenesis. Int J Microcirc Clin Exp 1997; 17: 314-321.

114. Norrby K: 2.5 kDa and 5.0 kDa heparin fragments specifically inhibit microvessel sprouting and network formation in $VEGF_{165}$-mediated mammalian angiogenesis. Int J Exp Pathol 2000; 81: 191-198.
115. Silvestre JS, Mallat Z, Duriez M y col: Anti-angiogenic effect of IL-10 in ischemia-induced angiogenesis. Circulation 2000; 102 (Suppl II): II 309 (Abstract).
116. Hornig C, Weich HA: Soluble VEGF receptors: recombinant and naturally occurring forms involved in the regulation of angiogenesis. Angiogenesis 1999; 3: 35-39.
117. Belgore FM, Blann AD, Lip GY: sFlt-1, a potential antagonist for exogenous VEGF. Circulation 2000; 102: E108-E109.
118. Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF y col: Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. Science 1997; 277: 55-60.
119. Shyu KG, Manor O, Magner M y col: Direct intramuscular injection of plasmid DNA encoding angiopoietin-1 but not angiopoietin-2 augments revascularization in the rabbit ischemic hindlimb. Circulation 1998; 948: 2081-2087.
120. Koolwijk P, van Erck MG, de Vree WJ y col: Cooperative effect of TNF-a, bFGF and VEGF on the formation of tubular structures of human microvascular endothelial cells in a fibrin matrix. Role or urokinase activity. J Cell Biol 1996; 1322: 1177-1188.
121. Iruela-Arispe ML, Dvorak HF: Angiogenesis: a dynamic balance of stimulators and inhibitors. Thromb Haemost 1997; 78: 672-677.
122. Li J, Brown LF, Laham RJ y col: Macrophage-dependent syndecan expression. Circ Res 1997; 81: 785-796.
123. Taichman NS, Young S, Cruchley AT y col: Human neutrophils secrete vascular endothelial growth factor. J Leukoc Biol 1997; 62: 397-400.
124. Waltenberger J: Modulation of growth factor action: implications for the treatment of cardiovascular diseases. Circulation 1997; 96: 4083-4094.
125. Coulier F, Pontarotti P, Roubin R y col: Of worms and men: an evolutionary perspective on the fibroblast growth factor (FGF) and FGF receptor families. J Mol Evol 1997; 44: 43-56.
126. Burguess WH, Maciag T: The heparin-binding (fibroblast) growth factor family of proteins. Annu Rev Biochem 1989;58: 575-606.
127. Engleka KA, Maciag T: Molecular mechanisms of the fibroblast growth factor family. En: Ware JA, Simons M (eds): Angiogenesis and cardiovascular disease. New York, Oxford University Press, 1999, pp 79-100.
128. Johnson DE, Williams LT: Structural and functional diversity in the FGF receptor multigene family. Adv Cancer Res 1993; 60: 1-41.
129. Faham S, Linhardt RJ, Rees DC: Diversity does make a difference: fibroblast growth factor-heparin interactions. Curr Opin Struct Biol 1998; 8: 578-586.
130. Zuber ME, Zhou Z, Burrus LW y col: Cystein-rich FGF receptor regulates intracellular FGF-1 and FGF-2 levels. J Cell Physiol 1997; 170: 217-227.
131. Pepper MS, Ferrara N, Orci L y col: Potent synergism between vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in the induction of angiogenesis in vitro. Biochem Biophys Res Comm 1992; 189: 824-831.
132. Seguezzi G, Patel S, Ren CJ y col: Fibroblast growth factor-2 (FGF-2) induces vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in the endothelial cells of forming capillaries: an autocrine mechanism contributing to angiogenesis. J Cell Biol 1998; 141: 1659-1673.
133. Shibuya M, Yamaguchi S, Yamane A y col: Nucleotide sequence and expression of a novel human receptor-type tyrosine kinase gene (flt) closely related to the fms family. Oncogene 1990; 5: 519-524.
134. de Vries C, Escobedo JA, Ueno H y col: The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. Science 1992; 255: 989-991.
135. Terman BI, Carrion ME, Kovacs E y col: identification of a new endothelial cell growth factor receptor tyrosine kinase. Oncogene 1991; 6: 1677-1683.
136. Terman BI, Dougher-Vermazen M, Carrion ME y col: Identifications of the KDR tyrosine kinase as a receptor for vascular endothelial cell growth factor. Biochem Biophys Res Commun 1992; 187: 1579-1586.
137. Matthews W, Jordan CT, Gavin M y col: A receptor tyrosine kinase cDNA isolated from a population of enriched primitive hematopoietic cells and exhibiting close genetic linkage to c-kit.. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 9026-9030.
138. Galland F, Karamysheva A, Mattei MG y col: Chromosomal localization of FLT4, a novel receptor-type tyrosine kinase gene. Genomics 1992; 13: 475-478.
139. Galland F, Karamysheva A, Pebusque MJ y col: The FLT4 gene encodes a transmembrane tyrosine kinase related to the vascular endothelial growth factor receptor. Oncogene 1993; 8: 1233-1240.
140. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM y col: Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. Science 1983; 219: 983-985.
141. Keck PJ, Hauser SD, Krivi G y col: Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. Science 1989; 246: 1309-1312.
142. Byzova TV, Goldman CK, Pampori N y col: A mechanism for modulation of cellular responses to VEGF. Activation of the integrins. Mol Cell 2000; 6: 851-860.
143. Murohara T, Horowitz JR, Silver M y col: Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor enhances vascular permeability via nitric oxide and prostacyclin. Circulation 1998; 97: 99-107.
144. Callow AD, Choi ET, Trachtenberg JD y col: Vascular permeability factor accelerates endothelial regrowth following balloon angioplasty. Growth Factors 1994; 10: 225-228.
145. Asahara T, Chen D, Tsurumi Y y col: Accelerated restitution of endothelial integrity and endothelium-dependent function following $phVEGF_{165}$ gene transfer. Circulation 1996; 94: 3291-3302.
146. Asahara T, Bauters C, Pastore C y col: Local delivery of vascular endothelial growth factor accelerates reendothelialization and attenuates intimal hyperplasia in balloon-injured rat carotid artery. Circulation 1995; 91: 2793-2801.
147. Casscells W: Growth factor therapies for vascular injury and ischemia. Circulation 1995; 91: 2699-2702.
148. Lazarous DF, Shou M, Scheinowitz M y col: Comparative effects of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor on coronary collateral development and the arterial response to injury. Circulation 1996; 94: 1074-1082.
149. Nabel EG, Yang ZY, Plautz G y col: Recombinant fibroblast growth factor-1 promotes intimal hyperplasia and angiogenesis in arteries in vivo. Nature 1993; 362: 844-846.
150. Edelman ER, Nugent MA, Smith LT y col: Basic fibroblast growth factor enhances the coupling of intimal hyperplasia and proliferation of vasa vasorum in injured rat arteries. J Clin Invest 1992; 89: 465-473.
151. Breitbart RE, Andreadis A, Nadal-Ginard B: Alternative splicing: a ubiquitous mechanism for the generation of multiple protein isoforms from single genes. Annu Rev Biochem 1987; 56: 467-495.
152. Tischer E, Mitchell R, Hartman T y col: The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. J Biol Chem 1991; 266: 11947-11954.
153. Poltorak Z, Cohen T, Sivan R y col: $VEGF_{145}$, a secreted vascular endothelial growth factor isoform that binds to extracellular matrix. J Biol Chem 1997; 272: 7151-7158.
154. Neufeld G, Tessler S, Gitay-Goren H y col: Vascular endothelial growth factor and its receptors. Prog Growth Factor Res 1994; 5: 89-97.

155. Olofsson B, Pajusola K, Kaipainen A y col: Vascular endothelial growth factor B, a novel growth factor for endothelial cells. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 2576-2581.
156. Chilov D, Kukk E, Taira S y col: Genomic organization of human and mouse genes for vascular endothelial growth factor C. J Biol Chem 1997; 272: 25176-25183.
157. Olofsson B, Jeltsch M, Eriksson U y col: Current biology of VEGF-B and VEGF-C. Curr Opin Biotechnol 1999; 10: 528-535.
158. Kukk E, Lymboussaki A, Taira S y col: VEGF-C receptor binding and pattern of expression with VEGFR-3 suggests a role in lymphatic vascular development. Development 1996; 122: 3829-3837.
159. Korpelainen EI, Alitalo K: Signaling angiogenesis and lymphangiogenesis. Curr Opin Cell Biol 1998;10: 159-164.
160. Davis S, Yancopoulos GD: The angiopoietins: Ying and Yang in angiogenesis. Curr Top Microbiol Immunol 1999; 237: 173-185.
161. Stratmann A, Risau W, Plate KH: Cell tupe-specific expression of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 suggest a role in glioblastoma angiogenesis. Am J Pathol 1998; 153: 1459-1466.
162. Breier G, Damert A, Plate KH y col: Angiogenesis in embryos and ischemic diseases. Thromb Haemost 1997; 78: 678-683.
163. Schnürch H, Risau W: Expression of tie-2, a member of a novel family of receptor tyrosine kinases, in the endothelial cell lineage. Development 1993; 119: 957-968.
164. Patan S: TIE1 and TIE2 receptor tyrosine kinases inversely regulate embryonic angiogenesis by the mechanism of intussusceptive microvascular growth. Microvasc Res 1998; 56: 1-21.
165. Sato TN. Tozawa Y, Deutsch U y col: Distinct roles of the receptor tyrosine kinasese Tie-1 and Tie-2 in blood vessel formation. Nature 1995; 376: 70-74.
166. Suri C, McClain J, Thurston G y col: Increased vascularization in mice overexpressing angiopoietin-1. Science 1998; 282: 468-471.
167. Suri C, Jones PF, Patan S y col: Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis. Cell 1996; 87: 1171-1180.
168. Witzenbichler B, Maisonpierre PC, Jones P y col: Chemotactic properties of angiopoietin-1 and -2, ligands for the endothelial-specific receptor tyrosine kinase Tie2. J Biol Chem 1998; 273: 18514-18521.
169. Hanahan D: Signaling vascular morphogenesis and maintenance. Science 1997; 277: 48-50.
170. Folkman J, Shing Y: Angiogenesis. J Biol Chem 1992; 267: 10931-10934.
171. Volpert OV, Ward WF, Lingen MW y col: Captopril inhibits angiogenesis and slows the growth of experimental tumors in rats. J Clin Invest 1996; 98: 671-679.
172. Fabre JE, Rivard A, Magner M y col: Tissue inhibition of angiotensin-converting enzyme activity stimulates angiogenesis in vivo. Circulation 1999; 99: 3043-3049.
173. Shesely EG, Maeda N, Kin HS y col: Elevated blood pressures in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 13176-13181.
174. Murohra T, Asahara T, Silver M y col: Nitric oxide synthase modulates angiogenesis in response to tissue ischemia. J Clin Invest 1998; 101: 2567-2578.
175. van der Zee R, Murohara T, Luo Z y col: Vascular endothelial growth factor (VEGF)/vascular permeability factor (VPF) augments nitric oxide release from quiescent rabbits and human vascular endothelium. Circulation 1997; 95: 1030-1037.
176. Ziche M, Morbidelli L, Choudhuri R y col: Nitric oside synthase lies downstream from vascular endothelial growth factor-induced but not fribrolast growth factor-induced angiogenesis. J Clin Invest 1997; 99: 2625-2634.
177. Papapetropoulos A, Garcia-Cardena G, Madri JA y col: Nitric oxide production contributes to the angogenic properties of vascular endothelial growth in human endothelial cells. J Clin Invest 1997; 100: 3131-3139.
178. Morbidelli L, Chang C-H, Douglas JG y col: Nitric oxide mediates mitogenic effects of VEGF on coronary endothelium. Am J Physiol 1995; 270: H411-H415.
179. Morbidelli L, Parenti A, Giovannelli y col: B1 receptor involvement in the effect of bradykinin on venular endothelial cell proliferation and potentiation of FGF-2 effects. Br J Pharmacol 1998; 124: 1286-1292.
180. Rosengart TK, Budenbender KT, Duenas M y col: Therapeutic angiogenesis: a comparative study of the angiogenic potential of acidic fibroblast growth factor and heparin. J Vasc Surg 1997; 26: 302-312.
181. Okada M, Matsumori A, Ono K: Hepatocyte growth factor is a major mediator in heparin-induced angiogenesis. Biochem Biophys Res Commun 1999; 255: 80-87.
182. Atkinson JB, Swift LL, Virmani R: Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. Familial hypercholesterolemia. Am J Pathol 1992; 140: 749-753.
183. Van Belle E, Bauters C, Bertrand ME: [From the angiogenic response to ischemia to the validation of the concept of "therapeutic angiogenesis"]. De la réponse angiogénique à l'ischémie et à la validation du concept "d'angiogenèse thérapeutique". Arch Mal Cœur Vaiss 1998; 91: 1159-1170.
184. Rivard A, Fabre JE, Silver M y col: Age-dependent impairment of angiogenesis. Circulation 1997; 96 (Suppl I): I-18 (Abstract).
185. Rivard A, Fabre JE, Silver M y col: Age-dependent impairment of angiogenesis. Circulation 1999; 99: 111-120.
186. Rivard A, Silver M, Fabre JE y col: Diabetes impairs angiogenesis in limb ischemia. Circulation 1997; 96 (Suppl I): I-175 (Abstract).
187. Rivard A, Silver M, Chen D y col: Rescue of diabetes-related impairment of angiogenesis by intramuscular gene therapy with adeno-VEGF. Am J Pathol 1999; 154: 355-363.
188. Crystal RG: Transfer of genes to humans: early lessons and obstacles to success. Science 1995; 270: 404-410.
189. Safi J Jr, Gloe TR, Riccioni T y col: Gene therapy with angiogenic factors: a new potential approach to the treatment of ischemic diseases. J Mol Cell Cardiol 1997; 29: 2311-2325.
190. Takeshita S, Zheng LP, Brogi E y col: Therapeutic angiogenesis. A single intraarterial bolus of vascular endothelial growth factor augments revascularization in a rabbit ischemic hind limb model. J Clin Invest 1994; 93: 662-670.
191. Asahara T, Bauters C, Zheng LP y col: Synergistic effect of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor on angiogenesis in vivo. Circulation 1995; 92 (Suppl II): II 365-371.
192. Lopez JJ, Laham RJ, Stamler A y col: VEGF administration in chronic myocardial ischemia in pigs. Cardiovasc Res 1998; 40: 272-281.
193. Crottogini AJ, del Valle HF, Lascano EC y col: Efecto del FGFa sobre la recuperación de la mecánica y el flujo regional del ventrículo izquierdo en cerdos (Abstract). XIX Congreso Nacional de Cardiología. Federación Argentina de Cardiología, Mendoza, 2000.
194. Safi JJr, 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.
195. Godak LH, Poliakova L, Wang X y col: Adenovirus-mediated VEGF(121) gene transfer stimulates angiogenesis in normoperfused skeletal muscle and preserves tissue perfusion after induction of ischemia. Circulation 2000; 102: 565-571.
196. Laham RJ, Rezaee M, Garcia L y col: Tissue and myocardial distribution of intracoronary, intravenous, intrapericardial and intramyocardial ^{125}I-labeled basic fibroblas growth factor (bFGF) favor intramyocardial delivery. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 10A (Abstract).

197. Kornowski R, Fuchs S, Leon MB y col: Delivery strategies to achieve therapeutic myocardial angiogenesis. Circulation 2000; 101: 454-458.
198. Thirumurti V, Shou M, Hodge E y col: Lack of efficacy of intravenous basic fibroblast growth factor in promoting myocardial angiogenesis. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 54A (Abastract).
199. Unger EF, Banai S, Shou M y col: Basic fibroblast growth factor enhances myocardial collateral flow in a canine model. Am J Phisiol 1994; 266: H1588-H1595.
200. Lazarous DF, Scheinowitz M, Shou M y col: Effect of chronic systemic administration of basic fibroblast growth factor on collateral development in the canine heart. Circulation 1995; 91: 145-153.
201. Lazarous DF, Shou M, Stiber JA y col: Pharmacodynamics of basci fibroblast growth factor: route of administration determines myocardial and systemic distribution. Cardovasc Res 1997; 36: 78-85.
202. Horowitz JR, Rivard A, van der Zee MD y col: Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor produces nitric oxide-dependent hypotension. Arterioscl Thromb Vasc Biol 1997; 17: 2793-2800.
203. Cuevas P, Carceller F, Ortega S y col: Hypotensive activity of fibroblast growth factor. Science 1991; 254: 1208-1210.
204. Lopez JJ, Laham RJ, Carrozza JP y col: Hemodynamic effects of intracoronary VEGF delivery: evidence of tachyphylaxis and NO dependence of response. Am J Physiol 1997; 273: H1317-H1323.
205. Henry TD, Rocha-Singh K, isner y col: Results of intracoronary recombinant human vascular endothelial growth factor (rhVEGF) administration trial. J Am Coll Cardiol 1998; 31 (Suppl A): 65A.
206. Landau C, Jacobs AK, Haudenschild CC: Intrapericardial basic fibroblast growth factor induces myocardial angiogenesis in a rabbit model of chronic ischemia. Am Heart J 1995; 129: 924-931.
207. Shou M Lazarous DF, Stiber J y col: The pericardium as a repository for an angiogenic growth factor: Effect of intrapericardial basci fibroblast growth factor on myocardial collateral development. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 154A-155A (Abstract).
208. Schlaudraff K, Schumacher B, von Specht BU y col: Growth of "new" coronary vascular structures by angiogenetic growth factors. Eur J Cardiothorac Surg 1995; 7: 637-641.
209. Harada K, Grossman W, Friedman M y col: Basic fibroblast growth factor improves myocardial function in chronically ischemic porcine hearts. J Clin Invest 1994; 94: 623-630.
210. Lopez JJ, Edelman ER, Stamler A y col: Angiogenic potential of perivascularly delivered aFGF in a porcine model of chronic myocardial ischemia. Am J Physiol 1998; 274: H930-H936.
211. Yu C, English A, Edelman ER: Growth factor delivery strategies. *En*: Ware JA, Simons M (eds): Angiogenesis and cardiovascular disease. New York, Oxford University Press, 1999, pp 238-257.
212. Edelman ER, Nugent MA, Karnovsky MJ: Perivascular and intravenous administration of basic fibroblast growth factor: vascular and solid organ deposition. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 90: 1513-1517.
213. Vale PR, Losordo DW, Milliken CE y col: Percutaneous myocardial gene transfer of phVEGF-2. Circulation 1999; 100: 2462-2465.
214. Li JJ, Ueno H, Pan Y y col: Percutaneous transluminal gene transfer into canine myocardium in vivo by replication-defective adenovirus. Cardiovasc Res 1995; 30: 97-105.
215. Kornowski R, Leon MB, Fuchs S y col: Electromagnetic guidance for catheter-based transendocardial injection: a platform for intramyocardial angiogenesis therapy. Results in normal and ischemic porcine models. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1031-1039.
216. Vale PR, Losordo DW, Tkebuchava T y col: Catheter-based myocardial gene transfer utilizing nonfluoroscopic electromechanical left ventricular mapping. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 246-254.
217. Kornowski R, Hong MK, Gepstein L y col: Preliminary animal and clinical experiences using an electromechanical endocardial mapping procedure to distinguish infarcted from healthy myocardium. Circulation 1998; 98: 1116-1124.
218. Ben-Haim SA, Osadchy D, Schuster I y col: Nonfluoroscopic, in vivo navigation and mapping technology. Nat Med 1996; 2: 1393-1395.
219. Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim SA: A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart: in vitro and in vivo accuracy results. Circulation 1997; 95: 1611-1622.
220. Gepstein L, Hayam G, Shpun S y col: Hemodynamic evaluation of the heart with a nonfluoroscopic electromechanical mapping technique. Circulation 1997; 96: 3672-3680.
221. Gepstein L, Goldin A, Lessick J y col: Electromechanical characterization of chronic myocardial infarction in the canine coronary occlusion model. Circulation 1998; 98: 2055-2064.
222. Baffour R, Berman J, Garb JL y col: Enhanced angiogenesis and growth of collaterals by in vivo administration of recombinant basic fibroblast growth factor in a rabbit model of acute lower limb ischemia: dose-response effect of basic fibroblast growth factor. J Vasc Surg 1992; 16: 181-191.
223. Yanagisawa-Miwa A, Uchida Y, Nakamura F y col: Salvage of infarcted myocardium by angiogenic action of basic fibroblast growth factor. Science 1992; 257: 1401-1403.
224. Mack CA, Magovern CJ, Budenbender KT y col: Salvage angiogenesis induced by adenovirus-mediated gene transfer of vascular endothelial growth factor protects against ischemic vascular occlusion. J Vasc Surg 1998; 27: 699-709.
225. Narins CR, Topol EJ: Percutaneous myocardial revascularization and angiogenesis. *En*: Topol EJ (ed): Textbook of interventional cardiology. Philadelphia, Saunders, 1999, 3rd ed., pp 674-677.
226. Folkman J: Therapeutic angiogenesis in ischemic limbs. Circulation 1998; 97: 1108-1110.
227. Schumacher B, Pecher P, von Specht BU y col: Induction of neoangiogenesis in ischemic myocardium by human growth factors: first clinical results of a new treatment of coronary disease. Circulation 1998; 97: 645-650.
228. Henry TD, Annex BH, Azrin MA y col: Double blind, placebo controlled trial of recombinant human vascular endothelial growth factor - The VIVA Trial. J Am Coll Cardiol 1999; 33 (Suppl A): 348A (Abstract).
229. Muhlhauser 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.
230. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PJ 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.
231. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT y col: Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 1994; 118: 445-450.
232. Gross JL, Herblin WF, Dusak BA y col: Modulation of solid tumor growth in vivo by bFGF. Proc Am Assoc Cancer Res 1990; 31: 79 (Abstract).
233. Tamatani T, Hattori K, Iyer A y col: Hepatocyte growth factor is an invasion/migration factor of rat urothelial carcinoma cells in vitro. Carcinogenesis 1999; 20: 957-962.
234. Bohem T, Folkman J, Browder T y col: Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance. Nature 1997; 390: 404-407.

235. Folkman J: Antiangiogenic gene therapy. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 9064-9066.
236. Pili R, Chang J, Muhlhauser J y col: Adenovirus- mediated gene transfer of fibroblast growth factor-1: angiogenesis and tumorigenicity in nude mice. Int J Cancer 1997; 73: 258-263.
237. Okada-Ban M, Grassi M, Plouet J y col: Impact on tumor angiogenesis and tumor progression of expression of the 18 kD and 24 kD isoforms of FGF-2. Pathol Biol (Paris) 1999; 47: 375-379.
238. Inoue M, Itoh H, Ueda M y col: Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human coronary atherosclerotic lesions: possible pathophysiological significance of VEGF in progression of atherosclerosis. Circulation 1998; 98: 2108-2116.
239. Ignatescu MC, Gharehbaghi-Schnell E, Hassan A y col: Expression of the angiogenic protein, platelet-derived endothelial cell growth factor, in coronary atherosclerotic plaques: in vivo correlation of lesional microvessel density and constrictive vascular remodeling. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 2340-3247.
240. Libby P, Sukhova G, Lee RT y col: Cytokines regulate vascular functions related to stability of the atherosclerotic plaque. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 25: S9-S12.
241. Sueishi K, Kumamoto M, Sakuda H y col: Angiogenic processes in the pathogenesis of human coronary atherosclerosis. Curr Top Pathol 1993; 87: 47-58.
242. Henry TD: Can we really grow new blood vessels? Lancet 1998; 351: 1826-1827.
243. Lopez JJ, Edelman ER, Stamler A y col: Local perivascular administration of basic fibroblast growth factor: drug delivery and toxicological evaluation. Drug Metab Dispos 1996; 24: 922-924. (Erratum: Drug Metab Dipos 1996; 24: 1166.)
244. Floege J, Burg M, Hugo C y col: Endogenous fibroblast growth factor-2 mediates cytotoxicity in experimental mesangioproliferative glomerulonephriis. K Am Soc Nephrol 1998; 9: 792-801.
245. Mazue G, Bertolero, Jacob C y col: Preclinical and clinical studies with recombinant human fibroblast growth factor. Ann N Y Acad Sci 1991; 638: 329-349.
246. Kaptchuk TJ: Myocardial gene transfer for patients with myocardial ischemia. Circulation 1999; 100: e108.

Todo lo que es deliberado, enmarañado, creado como una trampa y un misterio, termina por ser descubierto; sólo lo que se hizo con naturalidad permanece duraderamente en el misterio.

G. K. CHESTERTON

ELECTROCARDIÓGRAFOS

cardiette MEDICAL DEVICES

ar 600

- Monocanal
- Cabezal Térmico de impresión
- Modo de registro automático y manual
- Memoria del último registro
- Doble fuente de aliment.: Baterías recargables y AC
- Interfase Infrarroja (IRDA)



Opciones Disponibles:

- Formato de impresión de 3 canales
- Programa de cálculo de parámetros de ECG
- Detección de Arritmias
- Archivo en PC del último registro memorizado
- Adquisición en tiempo real del ECG en la PC

ar 600 adv



- Display de LCD
- Teclado alfanumérico: Fácil manejo de los datos del paciente
- Formato de impresión de 1, 2+1 y 3 canales
- Cabezal térmico de impresión
- Modo de registro automático y manual
- Memoria del último registro
- Doble fuente de aliment.: Baterías recargables y AC
- Interfase Infrarroja (IRDA)
- Función de ayuda "on line"

Opciones Disponibles:

- Memoria de más de 20 registros de ECG
- Programa de cálculo de parámetros de ECG
- Detección de Arritmias
- Adquisición en tiempo real del ECG en la PC
- Archivo en PC de los registros memorizados
- Interpretación de ECG

ar 1200 adv

- Display de LCD
- Teclado alfanumérico
- Formato de impresión de 3, 3+1 y 6 canales
- Cabezal térmico de impresión
- Modo de registro automático y manual
- Memoria del último registro
- Doble fuente de aliment.: Baterías recargables y AC
- Interfase Infrarroja (IRDA)
- Función de ayuda "on line"



Opciones Disponibles:

- Memoria de más de 20 registros de ECG
- Programa de cálculo de parámetros de ECG
- Detección de Arritmias
- Adquisición en tiempo real del ECG en la PC
- Archivo en PC de los registros memorizados
- Interpretación de ECG
- Variabilidad de la frecuencia cardiaca

Amplios Planes de Financiación – Tarjeta de Crédito

VISA

Distribuidor Exclusivo en la Argentina:
Roeder SRL - Maza 917 Capital Federal
Tel: 4931-3000/6483 Fax: 4932-8141
email: roeder@sinectis.com.ar
Visite Nuestra Página web: http://webs.sinectis.com.ar/roeder

Roeder SRL

ELECTROCARDIÓGRAFOS

cardiette MEDICAL DEVICES



Microruler

- ECG de 1 Canal – Apenas 19x13x5 cm / 800 gramos – Portátil
- Adquisición simultánea de las 12 derivaciones en solo 10 segundos
- Memoria del último ECG y posibilidad para realizar varias copias
- Permite la transmisión del ECG a la PC vía cable o modem telefónico
- Incluye reconocimiento y medición de los complejos



Autoruler

- ECG de 1 canal – 220 Volts y Batería recargable
- Adquisición simultánea de las 12 derivaciones en solo 10 segundos
- Memoria del último ECG y posibilidad para realizar varias copias
- Permite la transmisión del ECG a la PC vía cable o modem telefónico
- Incluye reconocimiento y medición de los complejos
- Conectable a un monitor



Start 100

- ECG de 6 y 3 canales
- Adquisición simultánea de las 12 derivaciones en solo 10 segundos
- Memoria del último ECG y posibilidad para realizar varias copias
- Análisis cuantitativo e interpretación automática de los trazados
- Elevada calidad de registro y amplia área de impresión (130 mm)
- Trazado personalizado con el nombre del usuario



Start 200 Hv

- ECG de 6 y 3 canales
- Impresión en formato A4
- Programa de interpretación de ECG
- Gestión de datos del paciente y del usuario
- Transmisión en tiempo real a la PC (Las 12 Derivaciones)



Excel 106 SCP

- ECG de seis o tres canales de impresión
- Transmisión remota de datos a través de tel o celular
- Protocolo de comunicación stándard SCP
- Memoria para mas de 70 exámenes
- Teclado Alfanumérico
- Programa de análisis automático de trazado
- Conexión directa a PC

Servicio técnico especializado dentro de las 48 hs.
Amplios Planes de Financiación – Tarjeta de Crédito

VISA

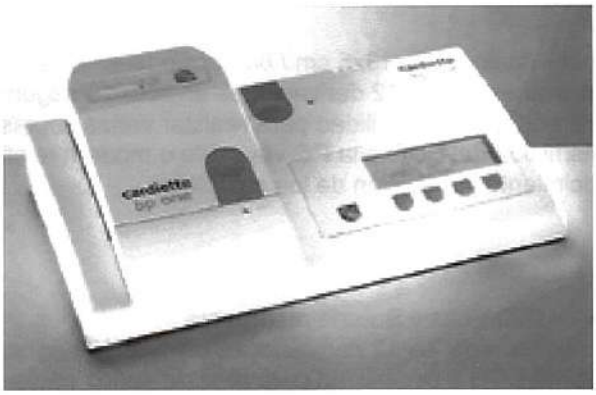
Distribuidor Exclusivo en la Argentina:
Roeder SRL - Maza 917 Capital Federal
Tel: 4931-3000/6483 Fax: 4932-8141
email: roeder@sinectis.com.ar
Visite Nuestra Página web: http://webs.sinectis.com.ar/roeder

Roeder SRL

PRESURÓMETROS

cardiette MEDICAL DEVICES

Sistema para el monitoreo ambulatorio de la presión arterial BP ONE



KIT BP ONE

- Método oscilométrico
- Ligero, pequeño, silencioso
- Inflado y desinflado, rápido
- Fácil de Programar
- Protocolos personalizados
- Aplicación rápida y segura
- Software PC para programar, procesar, gestionar y archivar informes y datos

- Funciona con dos pilas AA
- Capacidad de memoria > de 300 mediciones
- Cinco modos de visualización de los valores
- Facilidad de análisis y edición de los datos de las 24 Hs
- Informe personalizado
- Histogramas
- Estadísticas



HOLTER DIGITAL DE 3 CANALES

MedExcel Inc.



Medexcel CS512

- Grabadora Digital de 3 canales
- Genera estudio de Potenciales Tardíos (SAECG)
- Canal de alta resolución para detectar la espiga del marcapasos
- Reporte de HRV (Dominio del tiempo y la Frecuencia)
- Genera ECG de 12 derivaciones
- Vectocardiografía

- Software Windows 95/98
- Full Disclosure con eventos codificados por colores
- Completo Editor
- 15 Categorías de Arritmias por morfología



Servicio técnico especializado dentro de las 48 hs.
Amplios Planes de Financiación – Tarjeta de Crédito

VISA

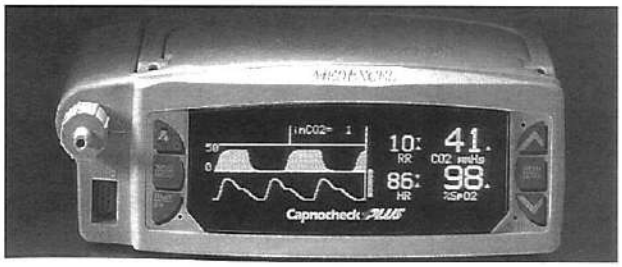
Distribuidor Exclusivo en la Argentina:
Roeder SRL - Maza 917 Capital Federal
Tel: 4931-3000/6483 Fax: 4932-8141
email: roeder@sinectis.com.ar
Visite Nuestra Página web: http://webs.sinectis.com.ar/roeder

Roeder SRL

MONITORES, OXICAPNÓGRAFOS y Kits de Ergometría para conectar a PC

MedExcel Inc.

Oxicapnógrafo **Medexcel 9004**

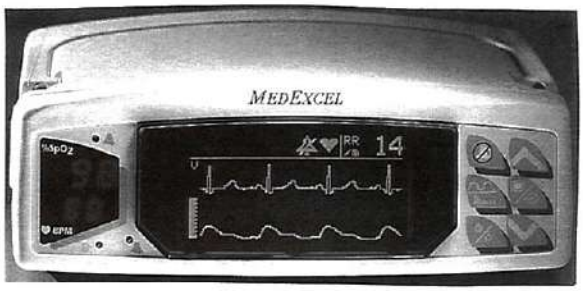


Oxímetro Portátil **2001** y **3001** con y sin alarmas





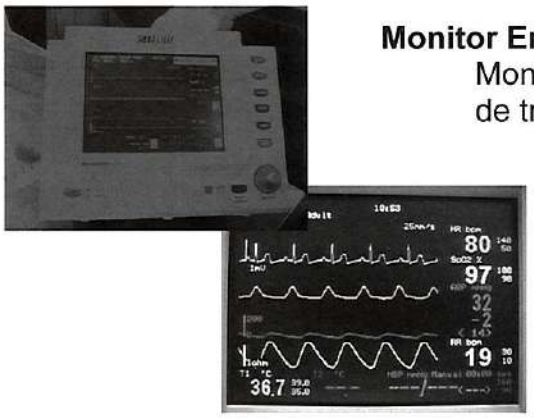
Kit de ECG y Ergo para conectar a notebook o PC, modelo **ECGLAB**



Oxímetro de Pulso modelo **3404** con ECG, respiración, alarmas, detección de MP e impresión

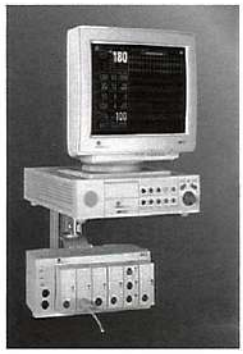
MONITORES Y CENTRALES DE ALTA SOFISTICACIÓN

mennenmedical



Monitor Entour
Monitor multiparámetro de transporte

Monitor Envoy
Monitor multiparámetro modular de alta sofisticación



Servicio técnico especializado dentro de las 48 hs.
Amplios Planes de Financiación – Tarjeta de Crédito

VISA

Distribuidor Exclusivo en la Argentina:
Roeder SRL - Maza 917 Capital Federal
Tel: 4931-3000/6483 Fax: 4932-8141
email: roeder@sinectis.com.ar
Visite Nuestra Página web: http://webs.sinectis.com.ar/roeder

Roeder SRL

LOTRIAL®

ENALAPRIL 2,5 - 5 - 10 y 20 mg

DESCUENTO 80% P.A.M.I.

PRODUCTO EN PAMI

LINEA CARDIOLOGICA ROEMMERS

LOTRIAL® D

ENALAPRIL / HIDROCLOROTIAZIDA

- *En el tratamiento de la hipertensión arterial, asociada o no a otras enfermedades concomitantes (diabetes, insuficiencia renal).*
- *En la mejoría hemodinámica de la insuficiencia cardíaca congestiva.*
- *En la inhibición del proceso de remodelación ventricular post-infarto de miocardio.*
- *En el tratamiento de la hipertensión arterial refractaria con máxima compliance y seguridad.*

EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL DE CUALQUIER GRADO Y ETIOLOGÍA, LOTRIAL ES LA MEJOR RESPUESTA.

80 ANIVERSARIO ROEMMERS

ROEMMERS

CONCIENCIA POR LA VIDA

www.roemmers.com.ar

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 DE FAC

COMITE DE HONOR

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

INVITADOS EXTRANJEROS

Nómina preliminar

Ramón Brugada, M.D. - USA
Vasken Dilsizian, M.D. - USA
Roberto Ferrari, M.D. - Italia
Valentín Fuster, M.D. - USA
Mihai Gheorghiade, M.D. - USA
Mario Golocovsky, M.D. - USA
Daryl Gress, M.D. - USA
Carl Keen, Ph. D. - USA
Bijoy Khandheria M.D. - USA
Mario Maranhao, M.D. - Brasil
Francisco Puga, M.D. - USA
Jamil Tajik, M.D. - USA
Franz Wackers, M.D. - USA

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente	Dr. Hugo Lastiri
Vicepresidente 1º	Dr. Jorge Iravedra
Vicepresidente 2º	Dr. Ricardo Peñalva
Secretaria General	Dr. Antonio Pasca
	Dra. Susana Lopardo
Tesorero	Dr. Gustavo Pereiro
Vocales	Dr. Alberto Acampora
	Dr. Antonio Fagale
	Dr. Federico Giachello
	Dra. Isabel Masuda
	Dr. Marcelo Portis
	Dr. Miguel Rodríguez

COMITÉ CIENTIFICO

Presidente	Dr. Sergio Perrone
Vicepresidente 1º	Dr. Ricardo Gelpi
Vicepresidente 2º	Dra. Beatriz Barbieri
Secretario General	Dr. Héctor Tacchi
Miembros	Dr. Alberto Brondino
Coordinador General	Dr. Edgardo Kaplinski
	Dr. Alberto Domynas
	Dr. Daniel Flichtentrei
	Dr. José Luis Galarza
	Dr. Mario Giaccone
	Dr. María Laura Plastino
	Dr. Daniel Ricon
	Dr. Ricardo Ronderos

SECRETARÍAS

Prensa Difusión y Multimedia	Dr. Adrián Lamarque
	Dr. José Cortese
Informática	Dr. Marcelo Bassino
	Dr. Armando Pacher
Comité Regional	Dr. Juan Flores
	Dr. Miguel Angel García
Relaciones Intersocietarias	Dr. Ricardo Arenas
Certificación y Recertificación	Dr. Juan Plastino
Relaciones Institucionales	Dr. Sergio Hauad
	Dr. Juan Carlos Linares Casas
Relaciones Internacionales	Dr. José M. González García
	Dr. Enrique Tuero
Comercial y Logística	Carlos Rodríguez

COMITE ASESOR DE FAC

Dr. Felipe Martinez
Dr. José P. Salas
Dr. Carlos Rubio
Dr. Fernando De la Serna
Dr. Adolfo Gambarte
Dr. Raúl Ortego
Dr. Daniel Boccardo
Dr. José Luis Ramos
Dr. Juan Beloscar
Dr. Jorge Sanagua
Dr. Miguel Chiappe
Dra. Cristina Evequoz
Dr. Julio de la Riva
Dr. Adolfo Poliche
Dr. Florencio Garófalo
Dr. Jorge Cachero
Dr. Rodolfo Calvo
Dr. Ladislao Endrei
Dr. Roberto Caram
Dr. Hugo Londero

COMITÉ DE EVENTOS SOCIALES

Sra. Alicia Miti
Lic. Liliana Feldman
Prof. Patricia Espinosa
Sra. Graciela Tujague

COMITÉS CIENTIFICOS DE FAC

Arritmias y Electrofisiología	Dr. Domingo Luis Pozzer
Bioingeniería	Dra. María Susana Perrrone
Cardiología Intervencionista	Dr. José Vaccaro
Cardiología Nuclear	Dr. Horacio Macian
Cardiología Pediátrica	Dr. Diego Esandi
Cardiopatía Isquémica	Dr. Julio O. Bono
Ciencias Básicas	Dra. Alicia Mattiazzi
Cirugía Cardiovascular	Dr. Horacio Moirano
Chagas	Dr. Rafael Manzur
Docencia	Dr. Alejandro Robiolo
Ecocardiografía	Dr. Enrique Alonso
Enfermedades Vasculares y Periféricas	Dr. Carlos Ciancaglini
Epidemiología y Prevención Cardiovascular	Dr. Alberto Lorenzatti
Ergometría y Rehabilitación	Dr. Ricardo Rasmussen
Hipertensión Arterial	Dr. Roberto Ingaramo
Informática	Dr. Armando Pacher
Insuficiencia Cardíaca	Dr. Sergio Perrone
Investigaciones Clínicas	Dr. Ricardo Ronderos
Miocardiopatías	Dr. Jorge Pasca
Reuniones Científicas	Dr. Juan Carlos Linares Casas
Stroke	Dr. Carlos Vozzi
Técnicos y Enfermeros en Cardiología	Dr. Edgardo Moscardi

ACTIVIDADES

CONFERENCIAS
MESAS REDONDAS
SIMPOSIOS AUSPICIADOS
CONTROVERSIAS
CURSOS DE ACTUALIZACION
ALMUERZOS CON EXPERTOS
TALLERES DE TRABAJO
SESIONES PARA TÉCNICOS Y ENFERMEROS

TEMARIO PRELIMINAR

Estará disponible en noviembre de 2001 con las siguientes temáticas:

La evidencia y la práctica clínica
Infarto Agudo de Miocardio
Síndromes Coronarios Agudos
Enfermedad Coronaria Crónica
Insuficiencia Cardíaca
Hipertensión Arterial
Dislipidemias
Aterosclerosis y Trombosis
Epidemiología y Prevención
Miocardiopatías
Arritmias
Valvulopatías
Stroke
Enfermedad Vascular Periférica
Cardiopatías congénitas
Ciencias básicas
Genética y Biología Molecular
Repercusiones de enfermedades sistémicas
Obesidad
Impotencia
Emergencias Cardiovasculares
Informática Aplicada
Los Métodos Diagnósticos y Terapéuticos
Farmacología Clínica
Hemodinamia y Terapéutica Intervencionista
Ecocardiografía
Cardiología Nuclear
Electrofisiología
Tomografía y Resonancia Magnética Nuclear
Cirugía Cardiovascular
Marcapasos, Desfibriladores y Resincronizadores Ventriculares
Ergometría y Rehabilitación
Transplante

INFORMACIÓN GENERAL

Organizado por la Región Bonaerense de la FAC, integrada por las siguientes Sociedades de Cardiología:

Atlántica (Mar del Plata) - Buenos Aires - Centro-Oeste Bonaerense - La Pampa -La Plata - Necochea -Oeste Bonaerense

INSCRIPCIÓN AL CONGRESO

- Médicos con más de cinco años de egresados: $ 130
- Médicos con menos de cinco años de egresados: $ 60
- Médicos Residentes: $ 30
- Técnicos y Enfermeros: $ 20
- Inscripción por día: $ 40
- Inscripción Acompañante: $ 30
- Estudiantes: Sin cargo (con libreta Universitaria)

PRESENTACIÓN DE RESÚMENES DE TEMAS LIBRES

Se acompaña el presente número con el correspondiente formulario de presentación de trabajos de temas libres, los que tendrán como **fecha límite de recepción, el 30/03/2002.** Los resúmenes deberán ser presentados en formularios originales de acuerdo a las instrucciones que en ellos se detallan. Además de los mencionados formularios, los trabajos deberán presentarse en diskettes, en documentos de Microsoft Word 6.0 (95) o versiones posteriores, con el mismo formato que se presenta impreso. Puede establecer su preferencia de presentación entre las siguientes modalidades: formato póster, proyección simple de diapositiva o cañón de proyección, quedando circunscripta su elección a las disposiciones del Tribunal de Arbitros y a la disponibilidad de salas. Aquellos que queden seleccionados para premio, la presentación será exclusivamente como comunicación oral. **Hasta el día de la fecha, los resúmenes podrán ser elegidos para optar por los siguientes premios:**

1) *Mejor resumen de Tema Libre.*
2) *Mejor resumen de Tema Libre presentado por Médicos Residentes.*
3) *"**Premio Roche**" al mejor trabajo de Hipertensión Arterial. Valor $ 5.000.*
4) ***Premio XXI Congreso Nacional de Cardiología** al mejor trabajo de investigación.*

RECERTIFICACION

Durante el XXI Congreso Nacional de Cardiología de FAC los participantes podrán acreditar puntaje válido para la Recertificación como Especialista en Cardiología extendida por la Federación Argentina de Cardiología. El máximo puntaje será de 160 puntos. Los créditos que le corresponden a cada actividad están siendo objeto de profunda revisión por parte del Comité Científico del XXI Congreso y será comunicado próximamente.

INFORMES

Secretaría General del Congreso

Bulnes 1004 (1176) Ciudad de Buenos Aires
Telefax: (54) 11 4862-0935 / (54) 11 4866 -5910
E-mail: 2002-fac@fac.org.ar
Web Site: http://www.fac.org.ar/cong2002

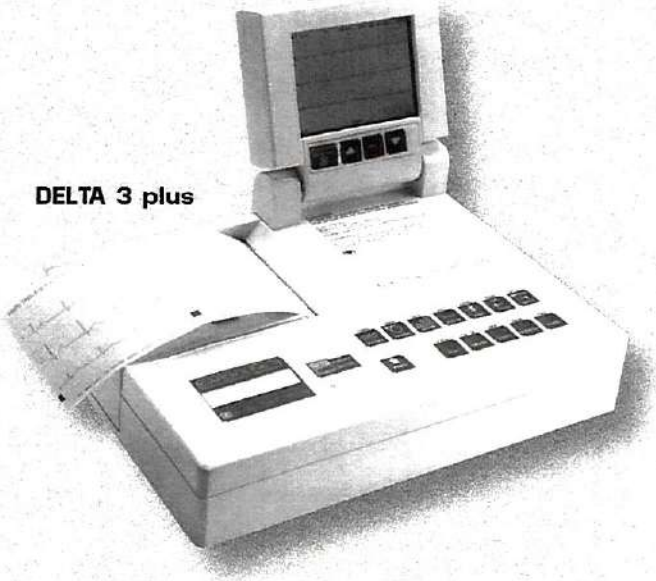
CARDIOLINE®

Lider mundial en equipos de electrocardiografía

DELTA 1 plus



DELTA 3 plus



Caracteristicas Tecnicas Delta 1 Plus

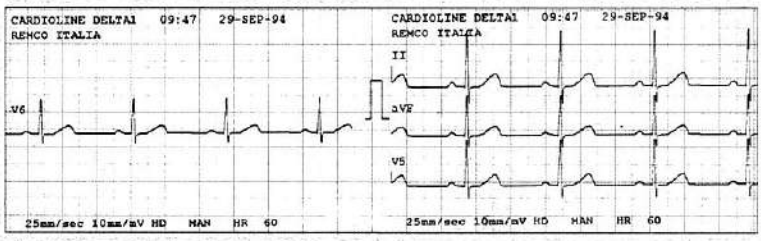
DERIVACIONES	12 standard con adquisición simultánea y continua
CANALES	1/3 en forma automática o manual
FILTROS DIGITALES	3 filtros seleccionables para movimiento muscular
IMPRESION	con cabezal térmico
ALIMENTACION	220 volts y batería interna recargable
INTERPRETATIVO	opcional
PANTALLA DE CUARZO	opcional

Utiliza papel común termosensible 60 mm x 30 m

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.

Impresión estandard de una derivación tras otra

Impresión en formato de 3 canales



CARDIOSISTEMAS S.R.L.

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

Unicard*

enalapril

Máxima eficacia terapéutica en hipertensión e insuficiencia cardíaca

Excelente perfil de seguridad

24 horas de control tensional y cardioprotección

2 *veces* bueno

Unicard (enalapril)
Envases de 30 comprimidos

* Marca registrada

Cardio

ERGOMETRIA 12 DERIVACIONES

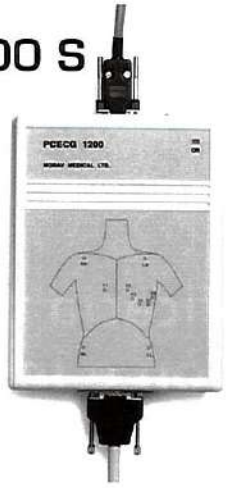
NORAV MEDICAL

EQUIPOS APLICABLES A PC O NOTEBOOK

1200 M



1200 S



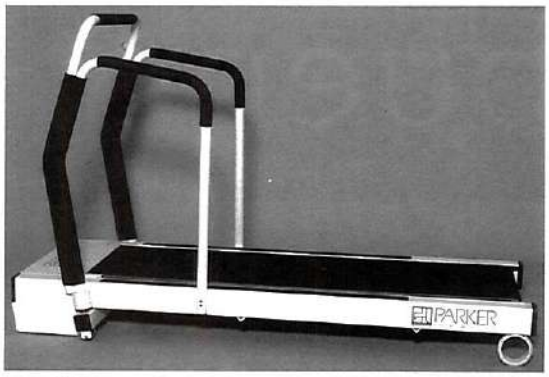
1200 B



Características del software

- Programa bajo Windows 98/2000 en español.
- Adquisición y visualización simultánea de las 12 derivaciones.
- Visualización permanente de frecuencia cardíaca, METS, VO2 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.
- Realiza:
  - ➤ Electrocardiogramas basales de 12 derivaciones.
  - ➤ Ergometrías de 12 derivaciones.
  - ➤ Potenciales tardíos (software opcional).
  - ➤ TILT-TEST (variabilidad de frecuencia) (software opcional).

BANDAS



BICICLETAS





CARDIOSISTEMAS S.R.L.

Av. Callao 257 Piso 1° Oficina "H/F" - (1022) Buenos Aires - Argentina

Fax/Tel.: 4375-2808 - Tel.: 4372-9662 - E-mail: cardiosistemas@hotmail.com • www.cardiosistemas.com.ar

PELMEC® duo

Amlodipina + Benazepril



Sinergia antihipertensiva

PELMEC DUO 2,5 / 10

Amlodipina 2,5 mg / Benazepril 10 mg x 30 cápsulas

PELMEC DUO 5 / 10

Amlodipina 5 mg / Benazepril 10 mg x 30 cápsulas

PELMEC DUO 5 / 20

Amlodipina 5 mg / Benazepril 20 mg x 30 cápsulas

1 Toma Diaria

CASASCO

MOBIL GRAPH®

24h ABP-CONTROL

PRESUROMETRO AMBULATORIO 24 HS.



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
	Diastólica 30–195 mmHg

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.

* Si desea obtener una copia con las validaciones de las distintas Sociedades de Cardiología mundiales, solicítela telefónicamente o por mail.

Representante exclusivo para Argentina

CARDIOSISTEMAS S.R.L.

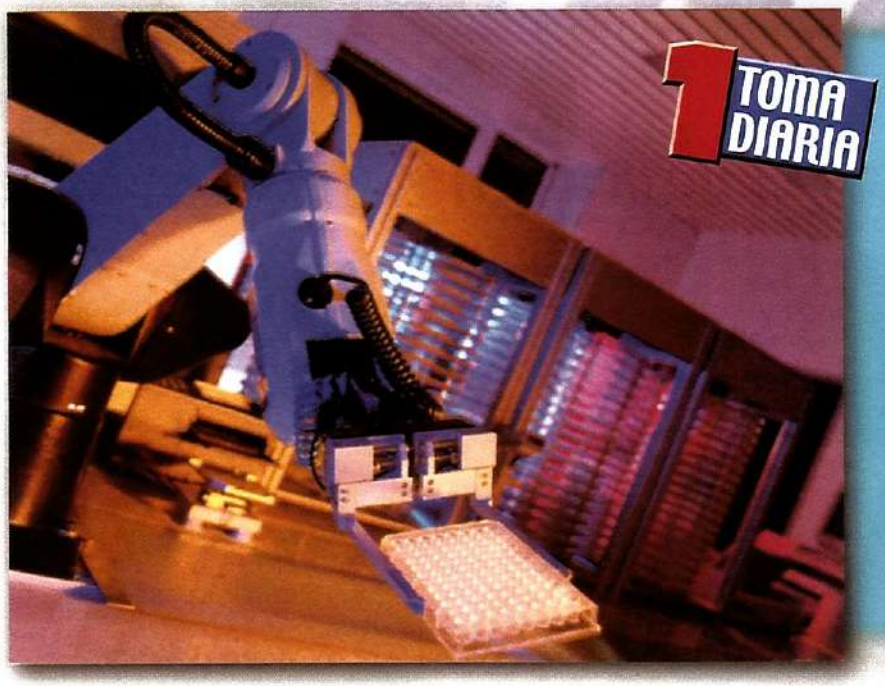
Av. Callao 257 Piso 1º Oficina "H" - (1022) Buenos Aires - Argentina - Fax/Tel.: 4375-2808 - Tel.: 4372-9662
E-mail: cardiosistemas@hotmail.com - www.cardiosistemas.com.ar

ZIAC®

Bisoprolol-HCTZ 6,25 mg

El punto de partida en el tratamiento de la hipertensión arterial

Excelente eficacia con dosis mínimas
Efectos adversos similares a placebo



Investigado y Desarrollado por MERCK

Merck, en Darmstadt (Alemania), investiga, desarrolla y elabora productos de alta calidad tecnológica, que se utilizan en el mundo entero.

APROBADO FDA APROBADO

Para mayor información solicitarla al Visitador Médico de su zona, o al Dto. Médico de
Merck Química Argentina S.A.I.C.
Artilleros 2436 - C1428AUN - Tel.: 4787-8100
e-mail: merck@merck.com.ar - http:// www.merck.com.ar

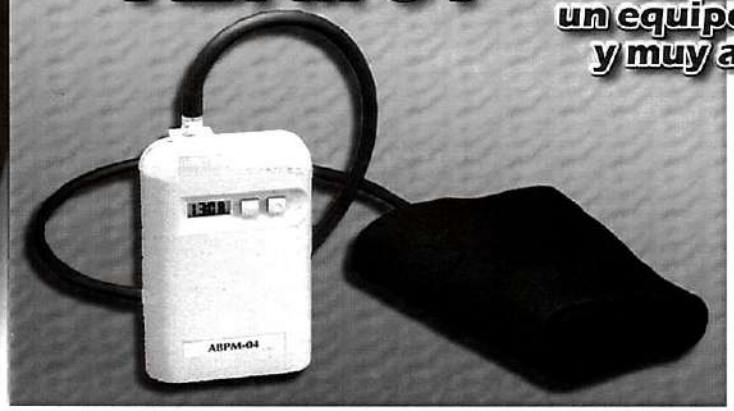
CARDIO VASCULAR MERCK

PRESUROMETRIA

ABPM-04

Finalmente un equipo validado y muy accesible

Meditech



- Método de medición oscilométrico sin micrófono.
- Confort, precisión y confiabilidad.
- Validado según los protocolos de la SBH y AAMI.
- Pilas comunes o baterías recargables (provistas).
- Software bajo Windows en español compatible año 2000, muy fácil de usar.

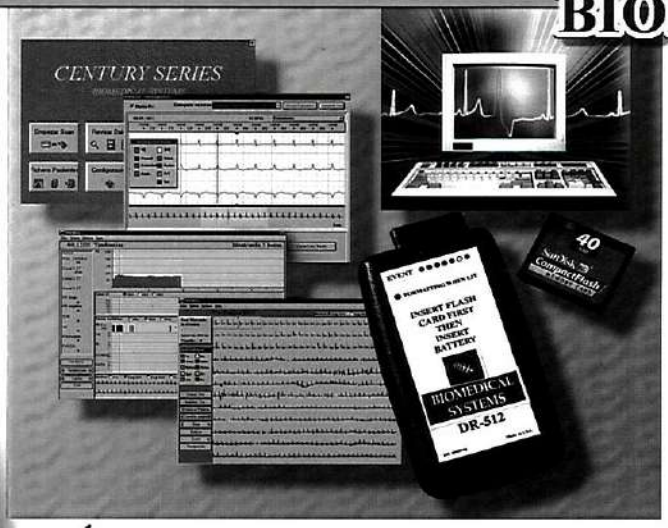
CardioTens



- **Una nueva e innovadora herramienta de diagnóstico que combina la presurometría con el monitoreo de ECG para analizar la enfermedad coronaria y la presión arterial.**
- Método de medición oscilométrico sin micrófono.
- Confort, precisión y confiabilidad.
- Validado según los protocolos de la SBH y AAMI.
- Pilas comunes o baterías recargables (provistas).
- Software bajo Windows en español compatible año 2000, muy fácil de usar.

HOLTER de 3 CANALES

BIOMEDICAL SYSTEMS



- 12 Derivaciones. NOVEDAD
- Grabadores a Cassette o Flash Card. Totalmente en Español.
- Sistema bajo entorno Windows: Multitarea - Internet.
- Análisis de arritmias y ST en 3 canales. Análisis de la onda P y Marcapaso.
- Procesamiento de artefactos. Variabilidad de frecuencia (Temporal y espectral).
- "Superimposition". Potenciales tardíos.
- **Muy fácil de usar.**
  Impresión Láser o Chorro de Tinta.

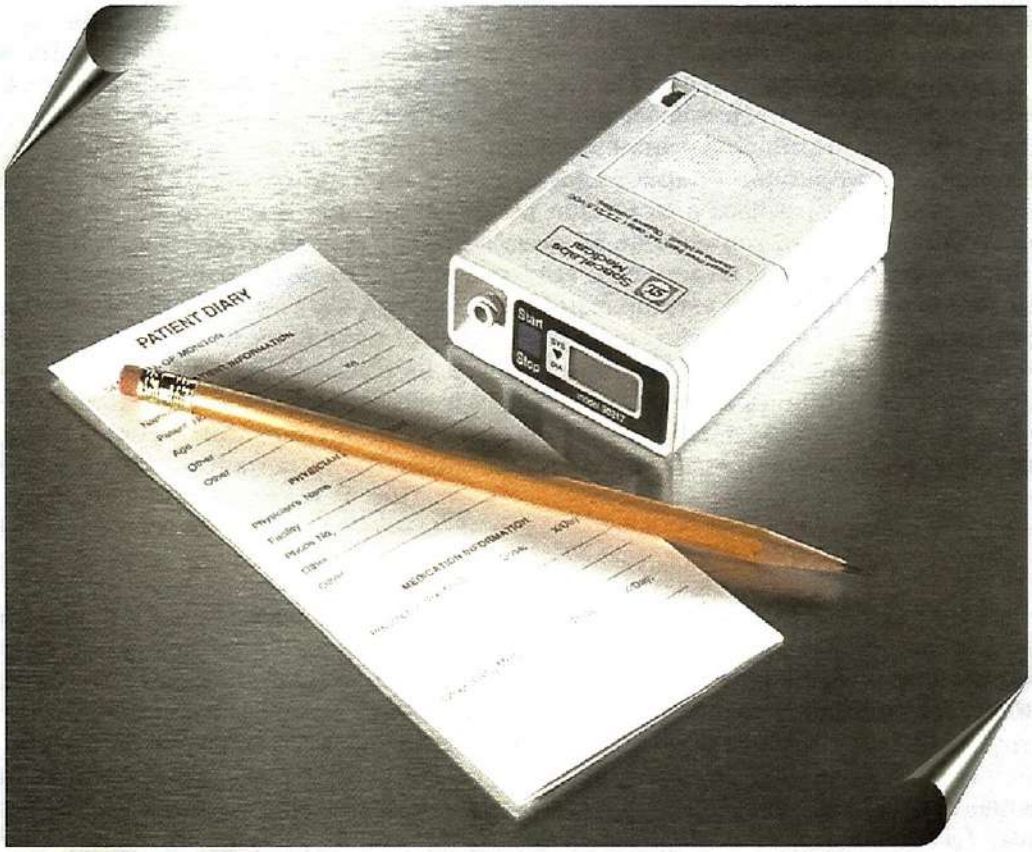
DIGIMED

Financiación - Tarjetas de Crédito

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

IRAOLA Y CIA. S.A.

Ahora usted puede acceder al mejor monitor de presión ambulatoria del mundo, por solo 12 pagos de $400 (IVA incluido) sin intereses.



Spacelabs es reconocido mundialmente como el más alto standard de calidad y precisión en este tipo de equipos. Ofrece dos modelos de "monitores", de idénticas prestaciones (pero de diferentes dimensiones y peso), como así también, el software correspondiente para el análisis de estos registros de 24 Hs.

Viamonte 2146, 7° Piso (1056) Capital Federal
Tel: 4952-0638/7814 Fax: 4953-0912
iraola@elsitio.net - www.iraola.com

Resincronización biventricular: ¿nueva modalidad terapéutica en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada?

EDGARDO J. KAPLINSKY, SERGIO V. PERRONE

Los trastornos de conducción tienen reconocidos efectos deletéreos sobre la función miocárdica. La terapia de resincronización biventricular ha demostrado poder brindar beneficios hemodinámicos agudos y mejorar la función ventricular, la clase funcional, la tolerancia al esfuerzo y los índices de calidad de vida. En general ha sido utilizada en pacientes portadores de insuficiencia cardíaca refractaria, particularmente la asociada a bloqueo completo de rama izquierda. La estimulación produciría una activación y contracción ventricular izquierda más fisiológica, acompañada de una mejor sincronía interventricular. El predictor más importante de respuesta positiva a la terapia pareciera ser una duración del complejo QRS superior a 150 mseg en el contexto de bloqueo completo de rama izquierda e insuficiencia mitral. La mayor parte de la experiencia clínica realizada hasta ahora proviene de estudios no controlados y de un primer estudio randomizado (*Path CHF Study*). Los resultados obtenidos permiten ser optimistas respecto de la resincronización biventricular; sin embargo, su verdadero papel terapéutico no está completamente identificado. Se necesitan un mayor basamento clínico controlado y la respuesta a ciertos interrogantes respecto de su aplicabilidad a otros trastornos de conducción, el rol de la estimulación univentricular izquierda y, principalmente, la capacidad de la resincronización biventricular para mejorar la sobrevida.

Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 278-283

La Sociedad Americana de Insuficiencia Cardíaca (HFSA) recomienda que todo paciente portador de insuficiencia cardíaca vinculada con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo reciba un régimen farmacológico que incluya digoxina, diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión y betabloqueantes con el fin de mejorar sus síntomas y la sobrevida.[1] La adición de los betabloqueantes a las drogas antes mencionadas ha permitido incrementar significativamente la sobrevida de los pacientes en clase funcional avanzada (NYHA III/IV). Estudios recientes, incluyendo al CIBIS II (mortalidad placebo/bisoprolol: 17,3%/11,8% y mayoría de pacientes en CF III)[2] o al más próximo COPERNICUS (mortalidad placebo/carvedilol: 18,5%/11,4%, con mayoría de pacientes en CF IV)[3], debieron ser interrumpidos tempranamente al comprobarse una reducción importante de la mortalidad. Sin embargo, en los casos de refractariedad al tratamiento médico el trasplante cardíaco continúa siendo la única opción terapéutica madura.

La Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT) ha informado una sobrevida actuarial media postrasplante de aproximadamente 9,8 años (Figura 1).[4] Lamentablemente, la escasa disponibilidad de donantes ha condicionado una disminución progresiva en el número global anual de trasplantes realizados y, a la vez, ha requerido de un paulatino incremento en la edad de los mismos a los fines de un mayor reclutamiento (Figura 2).[4] Las características epidémicas que ha adquirido la insuficiencia cardíaca y las predicciones de un crecimiento sostenido en cuanto a incidencia, prevalencia y costo económico-social para los próximos años[5] hacen que todo advenimiento de nuevas modalidades terapéuticas, como lo es la resincronización biventricular, se acompañe de muy justificadas expectativas.

La estimulación bicameral convencional fue pro-

Dirección postal: Edgardo Kaplinsky. Fundación Favaloro. División Trasplante de Organos. Av. Belgrano 1746. 1093 Buenos Aires. Argentina.

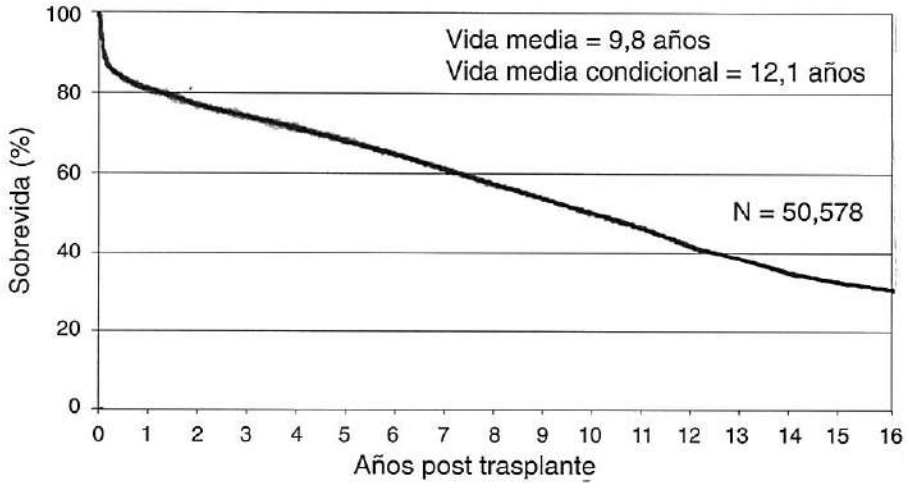


Figura 1. Curva de sobrevida actuarial del trasplante cardíaco. La vida media alcanza los 9,8 años y la vida media condicional los 12,1 años. (J Heart Lung Transplant 2000; 19: 909-931)

puesta a comienzos de la década del 90 como tratamiento adicional de la insuficiencia cardíaca refractaria basada, fundamentalmente, en la optimización del intervalo AV[6-8]. Sin embargo, los resultados inicialmente promisorios no pudieron ser sostenidos por estudios posteriores[9,10] que dejaron la impresión de que el beneficio observado en pacientes con disincronía auriculoventricular (prolongación del intervalo PR)[11] no alcanzaba a corregir la disincronía inter e intraventricular asociada a una duración incrementada del complejo QRS.

A mediados de esa misma década fueron reportadas las primeras experiencias que mediante marcapaseo biventricular dieron cuenta de una mejoría en la función miocárdica y del angostamiento concomitante del completo QRS en pacientes mayoritariamente portadores de bloqueo completo de rama izquierda.[12,13] Posteriormente, el aporte de nuevas evidencias llevó a la efectiva consideración de que la estimulación simultánea de ambos ventrículos podía mejorar la función cardíaca en pacientes con marcada disincronía intra e interventricular y duración incrementada del complejo QRS, y que esta mejoría podía reflejarse clínicamente.[14]

Bases electromecánicas

Los trastornos de conducción tienen un reconocido efecto deletéreo sobre la función miocárdica. El retardo de la despolarización ventricular vinculado a la prolongación del intervalo PR[7-11,15,16] condiciona una alteración en la mecánica auriculoventricular que se caracteriza, principalmente, por:

– Acortamiento del período de llenado diastólico del ventrículo izquierdo.

– Incremento en las presiones de la aurícula izquierda.

– Reducción o supresión de la contribución del latido atrial a la diástole ventricular (patada auricular).

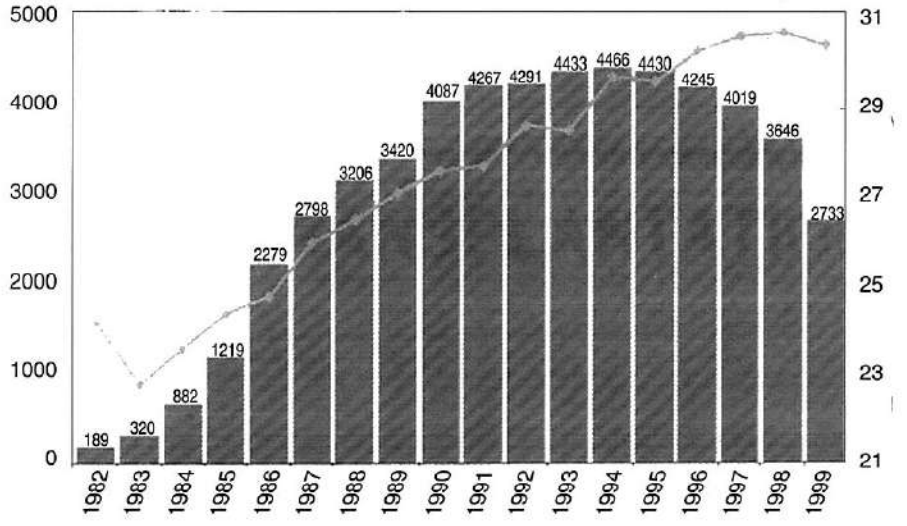


Figura 2. Número de trasplantes cardíacos reportados a la ISHLT desde 1982 a 1999 (barras) evidenciando una clara y progresiva declinación. El registro lineal muestra la edad de los donantes incrementándose paulatinamente. (J Heart Lung Tansplant 2000; 19: 909-931)

– Facilitación de la regurgitación mitral principalmente diastólica.

Por otra parte, el bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His (BCRI), hallazgo asociado con frecuencia con trastornos de la conducción AV y altamente prevalente en la miocardiopatía dilatada idiopática[17], conduce a una prolongación en la despolarización ventricular izquierda[18-21], cuya implicancia se traduce fundamentalmente en:

– Alteraciones regionales de las condiciones de carga/estrés parietal.

– Prolongación marcada del período de contracción isovolumétrico.

– Limitación del tiempo efectivo destinado a la eyección.

– Contracción ventricular no uniforme.

A su vez la disincronía septal provocada por el BCRI adquiere un papel fundamental en el deterioro de la fracción de eyección global del ventrículo izquierdo (FE), dado que dicho deterioro se vincula principalmente con la caída de la FE regional septal.[19]

Efectos hemodinámicos agudos

Auricchio y colaboradores[22] lograron incrementar significativamente la dP/dt máxima ventricular izquierda (LV + dP/dt) y el pulso de presión aórtica (presión sistólica aórtica - presión diastólica aórtica) utilizando tanto la estimulación biventricular como la univentricular izquierda en pacientes portadores de disfunción miocárdica en comparación con la estimulación convencional derecha. Estos efectos se produjeron casi instantáneamente con el comienzo del marcapaseo, en tanto que no se modificaron sustancialmente ni la función diastólica ventricular izquierda ni la derecha.

Blanc y colaboradores[23] hallaron que con las mismas modalidades antes mencionadas se alcanzaba un incremento claro de la presión arterial y una disminución concomitante de la presión capilar pulmonar. De la misma forma, Kass y colaboradores[24] redujeron significativamente el grado de regurgitación mitral y el volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo. Por otra parte, Saxon y colaboradores[25] informaron que la estimulación biventricular normalizaba la motilidad segmentaria analizada por ecocardiografía, incrementando la FE global ventricular izquierda.

La región media de la pared lateral fue identificada como el sitio preferencial del ventrículo izquierdo para la estimulación transvenosa (seno coronario). El marcapaseo en esta región aumentó porcentualmente más los valores de dP/dt y del pulso de presión aórtica que la estimulación en otros sectores.[26]

Acceso al ventrículo izquierdo

Las primeras experiencias utilizaron un electrodo epicárdico ventricular izquierdo aplicado principalmente por toracotomía, recurso invasivo y demandante de mayores umbrales de estimulación[12-14]. Con la introducción del acceso transvenoso (seno coronario) el procedimiento se simplificó, disminuyendo notablemente su morbilidad[27-29]. Más recientemente, el advenimiento de un sistema *over the wire* tornó más accesible el desplazamiento, el posicionamiento y la eventual recolocación del catéter a través del seno coronario.[26] Adicionalmente, un abordaje transeptal al ventrículo izquierdo ha sido propuesto como recurso alternativo.[30]

Evidencia clínica controlada: PATH CHF Study

El reconocimiento del efecto deletéreo de los trastornos de conducción y los hallazgos favorables que la estimulación biventricular arrojara preliminarmente en estudios no controlados como el Dutch Pilot Study[12], el French Pilot Study[29] o el Multicenter In-Sync Study[31], promovieron e incrementaron la investigación clínica.

Así fue diseñado e implementado un primer estudio prospectivo y randomizado del tratamiento eléctrico de la insuficiencia cardíaca, el PATH-CHF Study[32] (*Pacing Therapies in Chronic Heart Failure*), en el cual fueron incluidos 42 pacientes que reunían las siguientes características.

– Portadores de miocardiopatía dilatada (isquémica y no-isquémica).

– Clase funcional III/IV (NYHA).

– Tratamiento optimizado: digoxina, diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión o vasodilatadores, nitritos y betabloqueantes.

– Frecuencia cardíaca superior a 55 lat/min en ritmo sinusal.

– Duración del complejo QRS superior a 120 mseg (al menos en 2 derivaciones del ECG de superficie) y un intervalo PR superior a 150 mseg.

Los objetivos primarios del estudio incluyeron la evaluación del impacto de la estimulación sobre la no-estimulación respecto de:

– Máximo consumo de oxígeno alcanzado ante el umbral anaerobio.

– Distancia en metros recorridos en 6 min.

– Clase funcional (NYHA).

– Evaluación de la calidad de vida (test de Minnesota).

El diseño del estudio (Figura 3) contempló una fase de evaluación aguda, durante el implante, que permitió determinar el sitio de estimulación y el intervalo AV óptimo. Posteriormente se aplicó un protocolo randomizado, incluyendo un entrecruzamiento (*crossover*), que evaluó dos modalidades de marcapaseo diferentes (uni o biventricular) con un



Figura 3. Diseño del estudio PATH-CHF (*Pacing Therapies in Chronic Heart Failure*). La etapa de no estimulación fue utilizada como control. (Gentileza: Guidant Corporation)

período libre de estimulación entre ambos que fue utilizado como control. Se randomizaron 2 ramas; una de ellas utilizó la más satisfactoria estimulación univentricular lograda durante el test agudo (izquierda o derecha) y la otra recibió estimulación biventricular (en ambas se usó marcapaseo VDD). La duración de la primera fase fue de 4 semanas, interrumpiéndose luego la estimulación por otras 4 semanas (control) y posteriormente se recomenzó el marcapaseo por 4 nuevas semanas rotando la modalidad de estimulación entre ambas ramas (la previamente univentricular pasó a biventricular y viceversa). Los resultados del estudio (Tabla 1) señalaron una diferencia significativa a favor de la terapia frente a la no-estimulación.[32,33]

Selección de pacientes

El predictor más importante de respuesta positiva a la estimulación biventricular pareciera radicar en la duración del complejo QRS. Auricchio y colaboradores demostraron que cuando la misma es superior a 150 mseg, los pacientes se comportan como *respondedores*, mientras que en aquellos *no respondedores* la duración es habitualmente inferior.[22] Por otra parte la presencia de insuficiencia mitral agregaría un factor contribuyente a una mejor selección.[24]

Conclusión y futuras direcciones

Los datos obtenidos hasta ahora sugieren que la mejoría de la función miocárdica vinculada a la estimulación biventricular sería el resultado de una activación y contracción más fisiológica del ventrículo izquierdo, conjuntamente con una mejor sincronía interventricular.[25,34]

El método ha podido demostrar beneficios hemodinámicos agudos y el mejoramiento de la función ventricular, de la clase funcional, de la tolerancia al esfuerzo y de los índices de calidad de vida. Los destinatarios han sido, en general, pacientes portadores de insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento médico, asociada principalmente a BCRI.

A pesar de todo, el verdadero potencial de la estimulación biventricular debe ser reconfirmado por un mayor número de estudios controlados. El papel de la estimulación univentricular izquierda debe ser estudiado en función de la similitud de los resultados compartidos con la estimulación biventricular (PATH-CHF II)[35]. Por otra parte se desconoce la aplicabilidad del método a otros tipos de trastornos de la conducción intraventricular, tales como bloqueos de rama derecha, bloqueos inde-

TABLA 1
RESULTADOS DEL ESTUDIO PATH-CHF*

Item	*Implante*	*1° mes*	*p valor*	*2° mes*	*3° mes*	*p valor*	*n*
MVO_2	13,9 ± 0,8	15,7 ± 0,8	0,005	14,4 ± 1,0	17,0 ± 1,1	0,003	15
VO_2 al AT	10,1 ± 0,5	11,5 ± 0,5	0,027	10,8 ± 0,6	12,1 ± 0,7	0,037	18
Marcha 6 min	362 ± 18	412 ± 16	< 0,001	416 ± 18	443 ± 13	0,016	28
QOL	49 ± 4	25 ± 4	< 0,001	27 ± 4	21 ± 4	0,034	28
CF NYHA	3,1 ± 0,3	2,3 ± 0,8	< 0,001	2,6 ± 0,8	2,0 ± 0,7	< 0,001	31

* Nótese la mejoría de los parámetros utilizados durante las fases de estimulación (1° y 3° mes) y la caída durante la no estimulación (2° mes).
MVO_2: consumo máximo de oxígeno. VO_2 al AT: umbral anaeróbico. QOL: índices de calidad de vida. PATH-CHF Trial: J Card Fail 1999; 5 (N° 3) (Suppl 1): 294 (Abstract).

terminados, etc. Y lo que es más importante: aún resta por conocerse el impacto sobre la mortalidad (COMPANION Trial)[36].

Por todo lo anterior, existen suficientes razones para ser optimistas respecto del denominado "tratamiento eléctrico de la insuficiencia cardíaca"; sin embargo, aún queda un largo camino por recorrer para establecer su verdadera posición dentro del arsenal terapéutico de la insuficiencia cardíaca.

SUMMARY

BIVENTRICULAR RESYNCHRONIZATION: NEW THERAPEUTIC MODALITY IN THE TREATMENT OF ADVANCED HEART FAILURE?

Conduction disturbances have recognized deleterious effects over the myocardial function. Biventricular resynchronization therapy has demonstrated acute hemodynamic benefits as well as improvements in the ventricular function, functional class, exercise tolerance and quality of life scores. In general, it was used for refractory heart failure patients particularly associated with a left bundle branch block. The simultaneous stimulation of both ventricles may produce a more physiologic left ventricular activation and contraction as well as a better interventricular synchrony.

The most important predictor of a positive response to the therapy appears to be a QRS duration > 150 msec in the context of a left bundle branch block and mitral regurgitation.

The majority of the clinical experience obtained up to now, was provided by non-controlled studies and only one randomized study: the PATH-CHF Study. The results reached permits to be optimist about biventricular resynchronization, although its truly therapeutic location should be completely identified. An increased in controlled clinical basis is necessary and to answer some questions about its applicability to other types of conduction disturbances, the role of left unichamber stimulation and principally, if resynchronization is able to increase the survival.

Bibliografía

1. Heart Failure Society of America (HFSA): HFSA practice guidelines: HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction: pharmacologic approaches. J Card Fail 1999; 5: 357-382.
2. CIBIS II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
3. Packer M: COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) evaluates the effects of carvedilol top-of-ACE on major cardiac events in patients with heart failure II-IV. European Society of Cardiology XXII Annual Congress, 2000, Amsterdam, The Netherlands.
4. Hosepund JD, Bennett LE, Keck BM y col: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Seventeenth Official Report-2000. J Heart Lung Transplant 2000; 19: 909-931.
5. American Heart Association: 1999 Heart and Stroke Statistical update. American Heart Association, 1998, Dallas, Texas.
6. Hochleitner M, Hortnagl H, Choi-Keung NG y col: Usefulness of physiologic dual- chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1990; 66: 198-202.
7. Brecker SJD, Xiao HB, Sparrow J y col: Effect of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. Lancet 1992; 340:1308-1312.
8. Hochleitner M, Hortnagl H, Fridrich L y col: Long-term efficacy of physiologic dual-chamber pacing in the treatment of end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1992; 70: 1320-1325.
9. Gold MR, Feliciano Z, Gottlieb SS y col: Dual- chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: a randomized study. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 967-973.
10. Linde C, Gaddler F, Edner M y col: Results of atrioventricular synchronous pacing with optimized delay in patients with severe congestive heart failure. Am J Cardiol 1995; 75: 919-923.
11. Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR Jr y col: Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization study. J Am Coll Cardiol 1995; 25:281-288.
12. Bakker PF, Meijburg H, de Jonge N y col: Beneficial effects of biventricular pacing in congestive heart failure. PACE 1994; 17: 820 (Abstract).
13. Saxon LA, Natterson PD, DeLurgio DB y col: Biventricular pacing may provide inotropic support in refractory heart failure. J Invest Med 1995; 43; I-198 (Abstract).
14. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A y col: Multisite pacing for end stage heart failure: early experience. PACE 1996; 19: 1748-1757.
15. Freedman RA, Yock PG, Echt D y col: Effect of variation in PQ interval on patterns of atrioventricular valve motion and flow in patients with normal ventricular function. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 595-602.
16. Ishikawa T: Critical PQ interval for the appearance of diastolic mitral regurgitation and cardiac function in patients implanted with DDD pacemakers. PACE 1994; 17 (T. II): 776 (Abstract).
17. Wilensky RL, Yudelman P, Cohen AI y col: Serial electrocardiographic changes in idiopathic dilated cardiomyopathy confirmed at necropsy. Am J Cardiol 1988; 62: 276-283.
18. Curry CW, Fetics B, Wyman B y col: Mechanical dysynchrony at rest and with adrenergic stimulation in patients with dilated cardiomyopathy studied y MRI tagging: Can it help identify candidates for chronic VDD pacing therapy? Circulation 1998; 17: I-302 (Abstract).
19. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H y col: Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. Circulation 1989; 79: 845-853.
20. Vassallo HA, Cassidy DM, Marchilinski FE y col: Endocardial activation of left bundle branch block. Circulation 1984; 69: 914-923.
21. Xiao HB, Brecker SJD, Gibson DG: Differing effects of right ventricular pacing and left bundle branch block on left ventricular function. Br Heart J 1993; 69: 166-173.
22. 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.

23. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M y col: Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure. Circulation 1997; 96: 3273-3277.
24. 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.
25. 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.
26. Auricchio A, Klein H, Tockman B y col: Transvenous biventricular pacing for heart failure: Can the obstacles be overcome? Am J Cardiol 1999; 83: 136D-142D.
27. Bai Y, Strathmore N, Mond H y col: Permanent ventricular pacing via the great cardiac vein. PACE 1994; 17 (4 Pt 1): 678-683.
28. Daubert JC, Ritter P, Le Breton H y col: Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. PACE 1998; 21: 239-245.
29. Leclercq C, Cazeau S, Victor F y col: Long term results of permanent biventricular pacing in refractory heart failure: comparison between class III and class IV patients. Eur Heart J 1998; 19: 573 (Abstract).
30. Jais P, Douard H, Shah DC y col: Endocardial biventricular pacing. PACE 1998; 21: 2128-2131.
31. Gras D, Mabo P, Tang T y col: Multisite pacing as supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc, InSync Study. PACE 1998; 21: 914.
32. 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.
33. 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 (N° 3) (Suppl 1): 294 (Abstract).
34. Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell MS y col: Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1221-1227.
35. Stellbrink C, Auricchio A, Butter C y col: Pacing Therapies in Congestive heart Failure II (PATH CHF II) Study. Am J Cardiol 2000; 86 (Suppl): 138K-145K.
36. 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.

Todo lo que las fuerzas del mal necesitan para vencer en este mundo es conseguir que los hombres buenos bajen los brazos.
EDMUND BURKE

HOLTER 3 CANALES

GRABADORES

Cassettes



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

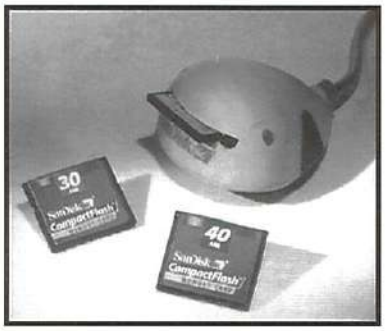
Estado Sólido Digital

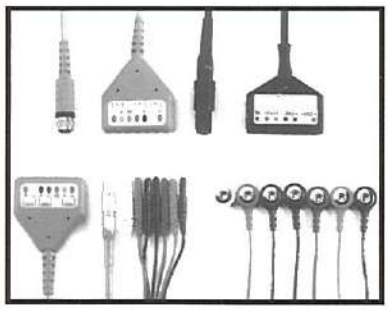


- Bajo consumo. Utiliza 1 pila AA chica.
- Cables de 5 ó 7 derivaciones.
- Realiza potenciales tardíos.
- Realiza trazados de 12 derivaciones
- Detecta espiga marcapasos

SISTEMAS ANALIZADORES A CASSETTES Y ESTADO SOLIDO

"Kits para instalar en PC o Notebooks"





VENTA DE CABLES

CARACTERISTICAS TECNICAS

- Software bajo Windows 98/2000
- 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.
- HRV parasimpático/simpático. Análisis.
- Detección automática de eventos marcados por el paciente.

• VENTA Y SERVICIO TECNICO • AMPLIA FINANCIACION •

CARDIOSISTEMAS S.R.L.

Av. Callao 257 Piso 1° Oficina "H/F" - (1022) Buenos Aires - Argentina

Fax/Tel.: 4375-2808 - Tel.: 4372-9662 - E-mail: cardiosistemas@hotmail.com • www.cardiosistemas.com.ar

Resincronización ventricular mediante el marcapaseo biventricular como tratamiento de la insuficiencia cardíaca. ¿Promesa o realidad?

MARCELO COLL, MIGUEL TIBALDI, DANIEL BOCCARDO

El tratamiento moderno de la insuficiencia cardíaca incluye múltiples drogas (diuréticos de asa, inhibidores de la aldosterona, inhibidores de la enzima convertidora, betabloqueantes, digoxina, etc) y también procedimientos no farmacológicos tales como la cirugía o bien el implante de dispositivos permanentes como el marcapasos biventricular. El mismo actuaría mediante un mecanismo de "resincronización" de la contracción de ambos ventrículos, especialmente en pacientes portadores de miocardiopatía dilatada y bloqueo completo de rama izquierda. Los resultados hasta el momento son alentadores y existen varios trabajos multicéntricos, prospectivos y randomizados, cuyos resultados son esperados con gran expectativa por la comunidad cardiológica que trata a estos pacientes.

Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 285-288

La miocardiopatía dilatada es una enfermedad que se caracteriza por presentar anormalidades estructurales del miocardio ventricular, asociadas con alteraciones de la conducción ventricular. Estas se manifiestan, generalmente, como trastornos de la conducción intraventricular o la presencia de bloqueo de rama. Estas alteraciones estructurales, asociadas a los hallazgos eléctricos, provocan anormalidades en el llenado ventricular, alteración en la secuencia de contractilidad biventricular e insuficiencia mitral.

A pesar de los avances en el tratamiento médico, especialmente con los inhibidores de la enzima convertidora y los betabloqueantes, el pronóstico y la calidad de vida en esta enfermedad son limitados. Han sido propuestos tratamientos no farmacológicos para este tipo de pacientes: trasplante cardíaco (limitado por el número de donantes y otros factores), dispositivos de soporte ventricular (en investigación) y la cardiomioplastia (hoy controvertida).

En los comienzos de la década del 90 se propuso el marcapaseo de doble cámara con intervalo AV corto como alternativa terapéutica en algunos pacientes con falla del tratamiento médico, pero los resultados alentadores nunca fueron confirmados. A partir de esta estrategia y de un exhaustivo análisis referido a los trastornos eléctricos así como a los funcionales, se desarrolló la idea del marcapaseo biventricular, con el objetivo de mejorar el sincronismo de ambos ventrículos para modificar los parámetros del funcionamiento cardíaco deteriorado.

1. Alteraciones de la conducción en la disfunción sistólica ventricular crónica

Anormalidades del intervalo PR

Los trabajos originales de Wilensky[1] y Xiao[2] mostraron la presencia de un intervalo PR de más de 200 mseg en la progresión de la enfermedad en pacientes que permanecen en ritmo sinusal.

Trastornos de la conducción intraventricular

Wilensky observó la prolongación de la duración del QRS de 130 ± 20 mseg en un seguimiento a 30 meses con desarrollo de anormalidades en la conducción en un 80% de los pacientes y QRS mayor de 150 mseg en un 27% de los mismos. Xiao hizo los mismos hallazgos en un grupo de pacientes con miocardiopatía dilatada.

Departamento de Técnicas no Invasivas y Arritmias. Instituto Modelo de Cardiología Privado, FUCCADIM. Universidad Católica de Córdoba.

Dirección postal: Sagrada familia 359. 5003 Córdoba. Argentina.

La asociación de alteraciones de la conducción AV con desórdenes de conducción intraventricular constituye, para Xiao, un factor de riesgo de mortalidad independiente. Las anormalidades eléctricas provocan modificaciones en la función contráctil ventricular y la prolongación del intervalo PR induce asincronismo auriculoventricular, con la reducción del llenado ventricular y la pérdida del aporte auricular al ciclo diastólico.[3]

La presencia de QRS ancho y/o bloqueo completo de rama izquierda en la miocardiopatía dilatada refleja desorden de la conducción intraventricular y se asocia con disminución de la fracción de eyección, con un incremento significativo del volumen de fin de diástole. Un QRS ancho prolonga la duración de la contracción isovolumétrica del ventrículo izquierdo y de los tiempos de relajación, reduciendo así el tiempo de llenado.[4]

Además de los hallazgos enunciados, la insuficiencia mitral es muy común en la miocardiopatía dilatada. Se enuncian diferentes mecanismos en la génesis de la misma: dilatación del anillo, disfunción del aparato subvalvular, anormalidades de la motilidad regional de la pared del ventrículo y modificación de la geometría del ventricular.[5]

Existe una correlación entre las anormalidades en la secuencia de activación auriculoventricular e interventricular y el incremento de la insuficiencia mitral, expresada en los trabajos de Xiao[2] y Nishimura.

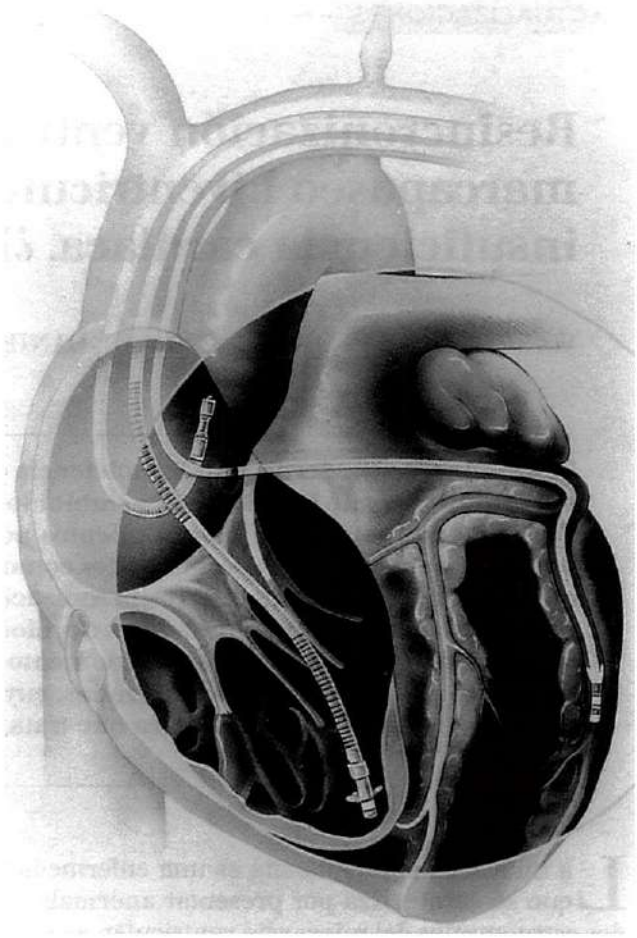


Figura 1. Ubicación de los catéteres de estimulación.

II. Probable mecanismo de acción del marcapaseo biventricular

El marcapaseo permanente de ambos ventrículos permite una resincronización eléctrica, reflejada por la reducción significativa de la duración del QRS en el ECG de superficie, como lo muestra el trabajo de Daubert y colaboradores[6], con mejoría clínica manifiesta y reducción de la clase funcional de 3,3 ± 0,5 basal a 2 ± 0,5 a los 6 meses ($p < 0,0001$) e incremento del VO_2 máxima de 12,2 ± 5 ml/kg/min basal a 18 ± 4 ml/kg/min ($p < 0,005$).

Recientemente Kerwin[7] observó que el marcapaseo biventricular produce una mejoría en el sincronismo intraventricular, con la consecuencia directa de la mejoría inmediata de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, en un análisis de fases realizado con cámara gamma.

No podemos dejar de mencionar los resultados de Auricchio[8] (estudio PATCH-CHF) que analizó un grupo de pacientes con miocardiopatía dilatada a quienes se les implantó un marcapasos definitivo para estimulación biventricular, con un análisis de variables que incluyen, en la *fase aguda*: medición del consumo miocárdico de oxígeno, umbral anaeróbico al test de ejercicio cardiopulmonar y respuesta a los 6 minutos de caminata. En la *fase crónica*: mejoría de la clase funcional (NYHA), calidad de vida, hospitalización y cambios en la fracción de eyección y gasto cardíaco evaluados por ecocardiograma. Además se analizaron diferentes sitios de marcapaseo, modos e intervalos AV. A los 3 años del seguimiento se observó una tendencia favorable en todas las variables analizadas, a favor del marcapaseo comparado con el no marcapaseo.

III. Técnica de implante y ubicación anatómica

La primera experiencia se realizó con la utilización de la vía epicárdica por el grupo de Cazeau[9], que luego mostró desventajas relacionadas con el riesgo del implante y, por otro lado, dificultad manifiesta para obtener un umbral de estimulación aceptable y perdurable.

En 1994 Daubert[10] propuso la técnica de marcapaseo del ventrículo izquierdo a través del seno coronario, utilizando distintas tributarias del mismo y obteniendo de esa manera diferentes zonas de es-

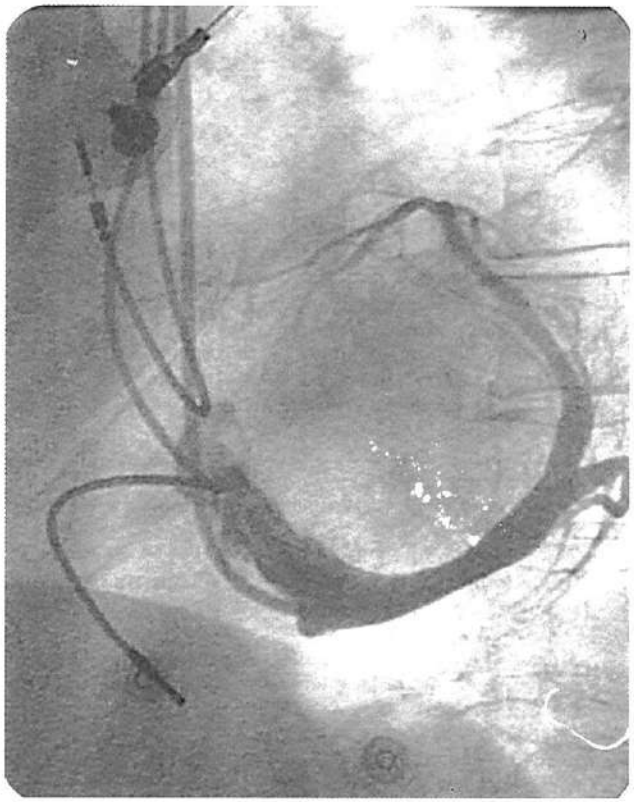


Figura 2. Imágenes radiológicas en oblicua anterior izquierda: opacificación angiográfica de seno coronario para ubicar sus tributarias.

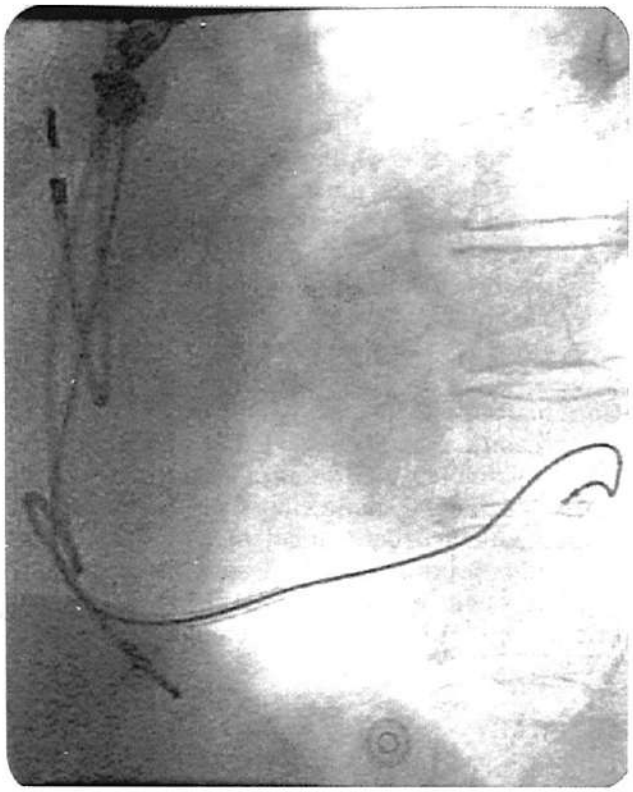


Figura 3. Imágenes radiológicas en oblicua anterior izquierda: ubicación definitiva del catéter de estimulación del ventrículo izquierdo.

timulación del ventrículo izquierdo por marcapaseo, que luego se compararon para definir si existe o no una región ideal para el marcapaseo. Hasta 1996 el éxito del implante fue sólo del 54%, pero el desarrollo de nuevos catéteres y el empleo de guías que permiten canalizar el seno coronario elevó la tasa de éxito alrededor del 92%, no observándose complicaciones serias durante el implante y su seguimiento (Figuras 1, 2 y 3).

El umbral medio agudo es de 1,15 ± 0,7 V, con un umbral crónico de 1,8 ± 0,7 V con seguimiento de 10 ± 8 meses en algunas publicaciones. Relacionado con la ubicación en las diferentes áreas del ventrículo izquierdo, Alonso[6] demostró una ligera tendencia favorable cuando la zona de marcapaseo es la región lateral o anterior del ventrículo izquierdo.

De todas estas publicaciones se desprende que la mejor zona de estimulación, analizando diferentes regiones del ventrículo derecho y del ventrículo izquierdo, se obtiene cuando ésta provoca disminución de la duración del QRS y normalización del eje eléctrico ventricular. El marcapaseo de la región medio septal o de la región media anterior del ventrículo derecho brinda efectos más beneficiosos comparada con la región apical del mismo ventrículo.

La técnica de abordaje del ventrículo izquierdo a través de la punción transeptal utilizada por Jais[11] es nueva, faltando aún evaluar los resultados con propuestas similares.

El modo de estimulación debe ser cuidadosamente elegido, basado en cada caso en particular, pero teniendo en cuenta el ritmo de base (sinusal versus fibrilación auricular) y los trastornos de conducción intraauricular, además del intraventricular manifiesto.

Para optimizar el modo de funcionamiento puede realizarse un ecocardiograma Doppler, analizando el flujo diastólico de llenado ventricular.[12]

IV. Resultados a largo plazo del marcapaseo biventricular permanente

Debe mencionarse el *French Pilot Study*[11] que incluyó 50 pacientes en clase funcional III-IV, con síntomas refractarios al tratamiento médico, con función ventricular sistólica menor del 35%, asociada con trastornos de la conducción intraventricular. La media de seguimiento postimplante fue de 15,4 ± 10,2 meses; se observó mejoría de la clase funcional de la NYHA, mayor tolerancia al ejercicio, incremento en el consumo máximo de oxígeno y disminución significativa de la dura-

ción del QRS en el 55% de los que completaron el seguimiento.

El estudio multicéntrico *In-Sync* que se realizó en 14 centros de Europa y Canadá, con pacientes con características similares a los del estudio anteriormente descripto, mostró eficacia en el implante en un porcentaje que osciló entre el 68% y el 84%.[12] En un seguimiento promedio de 10 meses se observó mejoría de los síntomas, de la clase funcional y de la tolerancia al esfuerzo, con resultados similares al *French Pilot Study*.

Conclusiones

La resincronización ventricular surge como una nueva opción terapéutica para los pacientes portadores de miocardiopatía dilatada refractaria al tratamiento médico, habiendo demostrado, hasta hoy, resultados promisorios. El desarrollo tecnológico y trabajos correctamente randomizados, ya en desarrollo, podrán confirmar la tendencia hoy observada.

SUMMARY

OPTIMIZATION OF VENTRICULAR SYNCHRONY THROUGH BIVENTRICULAR PACING AS A MEAN OF TREATMENT OF HEART FAILURE. PROMISE OR REALITY?

The modern management of patients with heart failure includes numerous drugs (loop diuretics, aldosterone inhibitors, ACE inhibitors, beta blockers, digoxin, etc.) and also different non-pharmacological procedures such as surgery of permanent device implantation like the biventricular pacemaker. This device would improve heart function through a mechanism of optimizing right and left sided synchrony and coordination, mainly in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. The results so far are promising, and there are several multicentric prospective randomized studies in progress, which are eagerly awaited by all the cardiologists who treat patients with heart failure.

Bibliografía

1. Wilensky RL, Yudelma NP, Cohen: Septal electrocardiographic changes in idiopathic dilated cardiomyopathy confirmed at necropsy. Am J Cardiol 1998; 62: 276-283.
2. Xiao H, Roy c, Fujinoto S y col: Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. Int J Cardiol 1996; 53: 163-170.
3. Scanup, Lecluze E, Michel L: Effects of temporal dual-chamber cardiac pacing in refractory cardiac failure. Arch Mal Coeur 1996; 89: 1643-1649.
4. Namby R, Weissman R, Prakash M y col: Left bundle branch block: a predictor of poor left ventricular function in coronary artery disease. Am Heart J 1983; 106: 471-477.
5. Kono T, Sabbah H, Rosman H y col: Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure. J Am Coll Cardiol 1998; 7: 1594-1598.
6. Alonso C, Leclercq C, Mabo P y col: Electrocardiographic predictive factors of long term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. Am J Cardiol 1999; 84: 1417-1421.
7. Kerwin W, Botvinich E, O'Connell W y col: Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dysynchrony. J Am Coll Cardiol 2000; 335: 1221.
8. Auricchio A, Setellbrink C, Sack S y col: The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicentric study. Am J Cardiol 1999; 83: 130-135.
9. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A: Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. PACE 1996; 19 (Part II): 1748-1757.
10. Daubert J, Ritter P, Le Barold S: Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. PACE 1998; 21: 239-245.
11. Jais P, Douard H, Shah D y col: Endocardial biventricular pacing. PACE 1998; 21: 2128-2131.
12. Gras D, Mabo P, Tang T: Multisite pacing as supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc. in Sync Study. PACE 1998; 21: 2249-2255.

Dios podría causarnos considerable embarazo con sólo revelarnos todos los secretos de la naturaleza: no sabríamos como liberarnos, entonces, de la apatía y el aburrimiento. GOETHE

Resultados de un estudio a largo plazo con drogas antiparasitarias en infectados chagásicos crónicos

RAFAEL H. GALLERANO, RAUL R. SOSA

Se describen los resultados de un seguimiento longitudinal realizado durante más de 5 años en 1.203 pacientes infectados chagásicos: 535 de ellos recibieron tratamiento antiparasitario; los restantes 668 no recibieron tratamiento. Los pacientes fueron controlados, al menos una vez por semestre, mediante valoraciones clínicas, serologías cuantitativas, electrocardiograma de reposo, telerradiografías de tórax de frente y, en algunos casos, ecocardiograma bidimensional u otro estudio. En los pacientes "Tratados" con allopurinol, benznidazol o nifurtimox el tratamiento resultó eficaz para: a) negativizar parcialmente la parasitemia (aproximadamente en el 70% de los pacientes); b) reducir los valores de los títulos de la serología específica (HAI-TIF); c) negativizar las pruebas serológicas en forma persistente en pocos pacientes (5%); d) prevenir la incidencia de cardiopatía leve o de alteraciones electrocardiográficas en infectados chagásicos, especialmente en mayores de 30 años; e) prevenir la progresión de la cardiopatía en cardiópatas leves y moderados; f) disminuir la incidencia de complicaciones de la cardiopatía chagásica; g) disminuir la mortalidad general y la mortalidad atribuible en los chagásicos crónicos. Las tres drogas utilizadas tuvieron similar eficacia, con menor incidencia de efectos adversos y abandonos del tratamiento con allopurinol que con benznidazol o nifurtimox. Las diferencias con el grupo "No-tratados" fueron estadísticamente significativas para las tres. De 902 infectados sin cardiopatía durante un período de 5 años promedio se estableció una incidencia del 4,8% de manifestaciones electrocardiográficas sugestivas de miocardiopatía chagásica. Luego de un seguimiento similar de 165 chagásicos cardiópatas leves se estableció que la incidencia de progresión de la cardiopatía chagásica fue del 24,8%. Luego de finalizado el período de seguimiento se encontraron evidencias de progresión del daño miocárdico en 120 pacientes "No-tratados" y en 31 "Tratados" (17,9% y 5,8%, respectivamente; p = 0,0000001). Las complicaciones en el transcurso de la evolución se comprobaron en 113 de los "No tratados" y en 19 de los "Tratados" (16,9% y 3,5%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p = 0,0000001). La mortalidad en el transcurso de la evolución se comprobó en 37 de los "No-tratados" y en 7 de los "Tratados" (5,5% y 1,3%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p = 0,00019). En conclusión, parecería que una mayor precocidad en la instauración del tratamiento antiparasitario aumentaría las posibilidades de que este sea efectivo, así como también las probabilidades de prevenir o disminuir la incidencia de cardiopatía en infectados crónicos o de detener su evolución y disminuir su morbimortalidad en los pacientes con cardiopatía ya instalada.

Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 289-296

Cátedra de Medicina I - UHMI N° 3, Hospital de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba.

Dirección postal: Avenida Patria y Libertad. 5000 Córdoba. Argentina.

Recibido: noviembre 2000
Aceptado: marzo 2001

Apesar de ser la enfermedad de Chagas una de las afecciones más frecuentes en Latinoamérica, según lo estableció el reporte de la OMS *Estado de Salud Mundial* en 1995, dado que afecta a 17 millones de personas en 21 países latinoamericanos, causando anualmente unas 40.000 muertes y

400.000 enfermedades cardíacas y digestivas[1], y a más de 90 años de sus primeras descripciones[2,3] aún persisten innumerables interrogantes que dificultan su control.

En las décadas pasadas la creencia generalizada de que el daño cardíaco de la enfermedad de Chagas tenía en su fisiopatogenia un componente autoinmunitario que persistía en el individuo infectado más allá de la disminución o eliminación del parásito de organismo, desalentó a los investigadores a aplicarse en la lucha contra el *T. CRUZI* con medicación antiparasitaria.

Experiencias de la última década y múltiples investigaciones que demuestran la persistencia del parásito en el miocardio en la etapa crónica de la enfermedad han aclarado que la presencia del mismo en los tejidos infectados es necesaria para desencadenar la respuesta inflamatoria tisular que posteriormente se transforma progresivamente en fibrosis.[4-7]

El objetivo de este trabajo fue realizar un estudio prospectivo a largo plazo de la evolución de la enfermedad de Chagas en sus distintos estadios, administrar terapéutica antiparasitaria a parte de la muestra y observar si se producían beneficios en el grupo tratado con respecto al no tratado. También comparar las reacciones adversas de las distintas drogas antiparasitarias empleadas y la eficacia de las mismas para prevenir o enlentecer el desarrollo de la cardiopatía.

En este trabajo se exponen los datos obtenidos con un seguimiento longitudinal promedio de más de 5 años de 1.203 pacientes infectados chagásicos.

MATERIAL Y METODO

Se incorporaron al estudio 1.203 pacientes chagásicos crónicos cuyo seguimiento longitudinal promedio fue de 5,3 años. La edad promedio en la fecha de la primera consulta fue de 33,4 ± 14,2 años, con una edad mínima de 10 años y una máxima de 79. Pertenecían al sexo femenino 612 pacientes (50,9%) y al masculino 591 pacientes (49,1%). El 75,6% de los pacientes residían en Córdoba capital, el 18,8% en Córdoba interior y el 5,6% tenían residencia en otras provincias. El 30,4% tenía cobertura social.

Los pacientes fueron seleccionados en el consultorio de Chagas del Hospital Córdoba. En el mismo hospital se realizaron los métodos complementarios, las pruebas serológicas y el seguimiento clínico. También se incorporaron pacientes atendidos en el consultorio de la Dirección de Bienestar Estudiantil de la Universidad Nacional de Córdoba.

Los pacientes fueron clasificados de la siguiente manera:

Infectados sin cardiopatía. Pacientes con serología positiva, ECG normal, telerradiografía de tórax normal, sin signos de insuficiencia cardíaca.

Cardiópatas leves. Pacientes con serología positiva, ECG anormal (alteraciones sugestivas de miocardiopatía chagásica), telerradiografía de tórax normal, sin síntomas de insuficiencia cardíaca.

Cardiópatas moderados. Pacientes con serología positiva, ECG anormal, cardiomegalia radiológica, sin signos de insuficiencia cardíaca descompensada.

Cardiópatas severos. Pacientes con serología positiva, ECG y/o telerradiografía anormal con signos de insuficiencia cardíaca descompensada.

A estos grupos se les realizó un seguimiento longitudinal comparando parámetros y evolución de la cardiopatía.

Inicialmente 902 pacientes fueron rotulados como infectados sin cardiopatía y los 301 restantes como cardiópatas chagásicos crónicos.

Los pacientes fichados y evaluados inicialmente fueron controlados al menos una vez por semestre con valoración clínica, serología cuantitativa, electrocardiograma de reposo, telerradiografía de tórax de frente y en algunos casos con ecocardiograma bidimensional u otros estudios.

En algunos pacientes se realizó xenodiagnóstico para estudiar la parasitemia en forma seriada cada seis a doce meses.

Al mismo tiempo, y para estudiar los efectos terapéuticos de las diferentes drogas antiparasitarias empleadas, se dividió en dos grupos a los pacientes incluidos en los distintos estadios definidos anteriormente. En el *grupo A* se incluyeron 535 pacientes que recibieron terapéutica antiparasitaria. El *grupo B*, integrado por 668 pacientes, no recibió tratamiento antiparasitario. Los pacientes tratados (grupo A) fueron los que voluntariamente aceptaron y prefirieron que se les administrara la terapéutica antiparasitaria después de explicarles los objetivos y alcances de este estudio. Los pacientes incorporados como "Tratados" fueron aquellos que en algún momento de su vida realizaron tratamiento antiparasitario después de confirmada su infección con pruebas serológicas varias y hasta abril de 1994.

Las dosis utilizadas fueron las habituales para *benznidazol* y para *nifurtimox*, mientras que con *allopurinol* se realizó un estudio de la evaluación de la dosis-respuesta.

Recibieron allopurinol 309 pacientes, benznidazol 130 pacientes y nifurtimox 96 pacientes.

Entre los que recibieron allopurinol, la dosis diaria utilizada fue de 300 mg en una sola toma, durante 60 días, en 8 pacientes; 600 mg repartidos en 2 tomas diarias de 300 mg cada 12 hs, durante 60 días, en 143 pacientes; y 900 mg repartidos en 300 mg cada 8 hs, durante 60 a 100 días, en 158 pacientes.

La dosis diaria de benznidazol fue de 4 a 8 mg/kg de peso al día, durante 45 a 60 días.

La dosis diaria de nifurtimox fue de 10 mg/kg de peso al día, durante 45 a 60 días.

Se valoró en Tratados y No-tratados el tiempo de seguimiento longitudinal, en algunos casos en forma retrospectiva-prospectiva y en otros únicamente prospectiva.

Los parámetros de comparación fueron las características clínicas iniciales (edad en el momento de la primera serología, sexo, síntomas clínicos, ECG, telerradiografía de tórax de frente); serología cualitativa para Chagas; en algunos también serología cuantitativa para Chagas (MG - HAI - TIF); en algunos el xenodiagnóstico pretratamiento, el cumplimiento del tratamiento, la duración del mismo, los efectos adversos, el abandono del tratamiento, el tiempo de seguimiento longitudinal postratamiento hasta la última evaluación clínico-complementaria, las características clínicas al final del período de seguimiento (síntomas clínicos, ECG, telerradiografía de tórax de frente); la serología cualitativa para Chagas; en algunos también la serología cuantitativa para Chagas (HAI - TIF) luego del tratamiento y el xenodiagnóstico seriado postratamiento.

Se definieron como alteraciones electrocardiográficas sugestivas de miocardiopatía chagásica las siguientes: 1) bloqueo completo de rama derecha y de rama izquierda; 2) hemibloqueo anterosuperior izquierdo y posteroinferior izquierdo; 3) bloqueos AV de 1°, 2° y 3er grado; 4) todas las arritmias ventriculares; 5) las taquiarritmias paroxísticas supraventriculares (TPSV, AA, FA) y la enfermedad del nodo sinusal; 6) la bradicardia sinusal con menos de 50 latidos por minuto.

Se definió como progresión de la enfermedad el agregado de nuevas manifestaciones durante la evolución de la misma, a saber: 1) aparición de nuevos bloqueos en la conducción AV o IV; 2) aparición de fibrilación auricular o enfermedad del nodo sinusal; 3) aparición de áreas de necrosis o fibrosis miocárdica; 4) aparición de cardiomegalia radiológica o ecocardiográfica; 5) aparición de signos y/o síntomas de insuficiencia cardíaca.

Se definieron como complicaciones la aparición, en el transcurso de la enfermedad, de eventos clínicos agudos: 1) tromboembolismo pulmonar y/o sistémico; 2) manifestaciones de insuficiencia cardíaca descompensada; 3) arritmia severa.

Se utilizó el test t de Student, el test de chi cuadrado o el análisis de varianza, según estuviese indicado. En caso de pruebas no paramétricas se utilizó el test de Wilcoxon para las variaciones de los resultados de pruebas o valores finales en relación con los iniciales de cada paciente, o el test U de Mann-Whitney para comparar la incidencia porcentual o el porcentaje de modificaciones en el seguimiento entre los grupos pre y postratamiento. Para el chequeo de reacciones adversas se utilizó el test de probabilidades exactas de Fisher. En todas las pruebas el nivel de significación estadística aceptado fue de al menos 5% de probabilidades de intervención del azar para las diferencias encontradas.

RESULTADOS

En la evaluación de 902 infectados sin cardiopatía (sólo serología positiva) tratados y no-tratados durante un período de 5 años promedio se estableció durante el seguimiento una incidencia del 4,8% de manifestaciones electrocardiográficas sugestivas de miocardiopatía chagásica.

Luego de un seguimiento similar de 165 chagásicos cardiópatas leves se estableció que la incidencia de progresión de la cardiopatía chagásica fue del 24,8%.

La misma tendencia referida se observó tanto para complicaciones como para mortalidad general y mortalidad atribuible entre los grupos mencionados. Los cardiópatas leves tuvieron un riesgo relativo 3,49 veces mayor de presentar complicaciones que los infectados sin cardiopatía previa y un riesgo relativo de mortalidad general 7,56 veces mayor.

Con respecto a los efectos del tratamiento, el seguimiento de 668 chagásicos No-tratados con antiparasitarios (grupo B) y de 535 pacientes Tratados (grupo A), con electrocardiogramas, controles clínicos y radiológicos para establecer su evolución, demostró importantes diferencias que se pueden resumir en las que se describen a continuación.

Se encontraron evidencias de progresión del daño miocárdico, luego de finalizado el período de seguimiento, en 120 pacientes No-tratados y en 31 Tratados (17,9% y 5,8% respectivamente; p = 0,0000001). Se comprobaron complicaciones en 113 de los No-tratados y en 19 de los Tratados (16,9% y 3,5%), siendo esta diferencia significativa (p = 0,0000001). Con respecto a la mortalidad, se comprobó que fallecieron 37 de los No-tratados y 7 de los Tratados (5,5% y 1,3%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p = 0,00019) (Tabla 1).

El tratamiento antiparasitario fue parcialmente eficaz para negativizar la parasitemia (aproximadamente en el 70% de los pacientes) (Tabla 2).

Los valores de los títulos de la serología específica (HAI-TIF) se redujeron con el tratamiento, especialmente en las pruebas realizadas después de un año de seguimiento posterapéutico.

En los pacientes tratados se observaron las siguientes respuestas: a) se negativizaron las prue-

TABLA 1

PROGRESION DE LA CARDIOPATIA EN PACIENTES CON Y SIN TRATAMIENTO ANTIPARASITARIO

	No-tratados (Grupo B)	*Tratados (Grupo A)*
Número de pacientes	668	535
Pacientes con progresión del daño miocárdico	120 (17,9%)	31 (5,8%)
Riesgo relativo de progresión del daño	3,5	$p < 0,00034$
Complicaciones	113 (16,9%)	19 (3,5%)
Riesgo relativo de complicaciones	7,6	$p < 0,00003$
Mortalidad	37 (5,5%)	7 (1,3%)
Riesgo relativo de mortalidad	9,8	$p < 0,000019$

TABLA 2

EVOLUCION DE METODOS COMPLEMENTARIOS EN 535 CHAGASICOS CON TRATAMIENTO ANTIPARASITARIO

	Allopurinol	*Benznidazol*	*Nifurtimox*
Total de pacientes	309	130	96
Negativización del Xn	72%	76%	76%
Negativización serológica	1,5%	2%	2,5%
Reacciones adversas	16%	32%	43%
Abandono terapéutico	5%	18%	23%
Progresión de la cardiopatía	5%	4%	10%
Seguimiento posterapéutico en meses	76	80	145

bas serológicas en forma persistente en el 5% de los pacientes, siempre luego de los 2 años de seguimiento posterapéutico; b) se previnieron la aparición de cardiopatía leve y de alteraciones electrocardiográficas en infectados chagásicos, especialmente en mayores de 30 años; c) se previno la progresión de la cardiopatía en los cardiópatas leves y moderados; d) disminuyeron la incidencia de complicaciones de la cardiopatía chagásica, la mortalidad general y la mortalidad atribuible en cardiópatas chagásicos crónicos (Tabla 1).

En los pacientes No-tratados la negativización del xenodiagnósticol fue del 4,8% y la negativización de la serología del 0%. La reducción de los títulos serológicos (HAI - TIF) no fue significativa. Las diferencias con el grupo No-tratado fueron estadísticamente significativas para las tres drogas utilizadas, tanto al contemplarlas en conjunto como cuando se las consideró en forma individual. No hubo diferencias al comparar estas variables entre sí (Tabla 2).

La tolerancia farmacológica fue evidentemente mejor con el allopurinol que con las otras drogas. Esto se expresó con un menor índice de abandono terapéutico y de efectos colaterales indeseables. Con las dosis más elevadas de allopurinol se evidenciaron reacciones adversas en el 17% de los pacientes, especialmente intolerancia gástrica o dermatitis alérgica.

Con benznidazol las manifestaciones secundarias indeseables más frecuentes fueron la intolerancia gástrica, la erupción dérmica y la neuropatía periférica. La prevalencia de estos efectos superó, en conjunto, el 30% de los pacientes (Tabla 2).

Con nifurtimox el tipo de reacciones adversas más frecuentes fueron: astenia psicofísica, dermatitis alérgica, neuropatía periférica, hepatitis tóxica y gastritis. El 43% de los pacientes tratados con esta droga presentó algún tipo de efecto colateral.

La serología específica fue, en definitiva, el método clásico que marcó el estado de infección y la actividad de la misma. Al cuantificarse, los valores elevados de los títulos de las diluciones se correlacionaron con infección más reciente, con la actividad de la enfermedad y con la presencia de parásitos intra y extracelulares. Su negativización persistente marcó la cura de la infección.

El promedio de titulaciones superiores se encontró en pacientes con xenodiagnóstico positivo y el tratamiento resultó eficaz para disminuir tanto la parasitemia como la respuesta inmunológica humoral.

La disminución de los títulos serológicos fue tardía, más evidente después de 2 o más años de iniciado el tratamiento antiparasitario, encontrándose luego de este período algunas negativizaciones serológicas, a veces transitorias y otras definitivas, en el 5% al 6% de los casos con las tres drogas utilizadas.

La eficacia para negativizar la parasitemia fue similar en los tres grupos terapéuticos, pero la eficacia para disminuir los títulos serológicos fue mayor para nifurtimox y benznidazol que para allopurinol, relacionándose probablemente con el mayor tiempo de seguimiento posterapéutico.

Se pudo observar mayor eficacia del allopurinol como antiparasitario en la enfermedad de Chagas en aquellos pacientes cuyos niveles de uricemia intratratamiento descendían por debajo de 2 mg/dl.

DISCUSION

Durante muchos años se consideró que los daños cardíacos de la enfermedad de Chagas eran consecuencia de una secuela de la infección aguda, con escasa o nula progresión.[8,9] La mayoría de los estudios epidemiológicos realizados eran de tipo "corte

transversal" y como consecuencia de la prolongada latencia de la enfermedad, en la etapa crónica se dificulta el estudio de incidencia de la cardiopatía o de su evolución, a menos que el seguimiento de un número grande de infectados se prolongue por 4 o más años.

Este estudio parece reafirmar que la cardiopatía chagásica es una cardiopatía progresiva, de lenta instalación, cuyo proceso patológico parece acelerarse a partir de las primeras manifestaciones electrocardiográficas típicas.

El daño miocárdico resulta de una acumulación progresiva de cicatrices, distribuidas en todo el músculo cardíaco. Dependiendo de la localización de las lesiones, al involucrar tejido de conducción se generarían los distintos bloqueos de la conducción y las arritmias ventriculares, típicas manifestaciones de esta enfermedad.

La infección aguda muchas veces pasa desapercibida; la enfermedad evoluciona largamente a los períodos intermedios (sin daño clínica o electrocardiográficamente evidentes) y crónicos, ignorando el paciente su padecimiento durante años.[10-12]

En áreas endémicas, poblaciones de infectados chagásicos sin cardiopatía progresan a la forma miocardiopática a un ritmo del 3% anual. De todos modos, la sobrevida y el pronóstico es mucho mejor en los de diagnóstico inicial sin cardiopatía durante la etapa intermedia con respecto a los que ya presentan signos de miocardiopatía chagásica crónica en el momento del diagnóstico.[13]

Estudios longitudinales han demostrado que los pacientes en la etapa intermedia de la enfermedad desarrollan, en el curso de 10 a 20 años, miocardiopatía de diverso grado de severidad en un 20% a 30% de los casos y megacolon o megaesófago en un 8% al 10%.[14] En ocasiones se asocian ambas manifestaciones.[15,16]

Madoery y colaboradores[17], en Córdoba, realizaron un seguimiento de 100 pacientes infectados sin cardiopatía encontrando una incidencia de alteraciones del ECG del 25% a los 5 años y del 48% a los 10 años.

Estos datos confirman la evolución de la cardiopatía en la enfermedad de Chagas e indican, además, una aceleración del proceso a partir del momento de la primera evidencia clínica del daño cardíaco. Esto se debe a que, superado el grado mínimo de fibrosis miocárdica para que la cardiopatía se haga manifiesta y aparecida la primera manifestación del daño, las próximas manifestaciones necesitan de menor cantidad de acumulación de focos fibróticos que se sumen a los ya existentes, que sin duda cuando aparecen en un sector del miocardio éste tiene ya un daño difuso y segmentario.[18]

En esta experiencia, la tendencia fue la aparición, en primer lugar, de alteraciones en el ECG, luego la cardiomegalia radiológica y posteriormente la evidencia de síntomas y/o signos de insuficiencia cardíaca. La latencia de la enfermedad en el período crónico dependería de la rapidez de la acumulación de focos de fibrosis en el miocardio y de la localización de los focos cuantitativamente importantes.

El paciente parece permanecer más tiempo en el período indeterminado que en cualquier otra etapa de la enfermedad, y la progresión del daño desde una cardiopatía leve a formas severas de cardiopatía es algo más rápida en evolucionar y manifestarse. Esto, más que un cambio en la velocidad del proceso patogénico, sería el resultado de una acumulación de foco fibróticos que, cuando supera lo cuantitativamente necesario para hacerse evidente, se expresa clínicamente y cada vez con mayor intensidad a partir de ese momento.[19]

Durante años se pensó que la cardiopatía chagásica crónica, por su aparición tardía, dependía más de un daño autoinmunitario que de los efectos de la presencia de parásitos en el organismo.

El hecho de que la cardiopatía no fuese una manifestación frecuente en la infección aguda por *T. Cruzi* y la presencia de distintos y variados anticuerpos y autoanticuerpos en la sangre de los pacientes infectados, alentó por años esta teoría. Nunca se pudo demostrar una relación directa entre los niveles de estos anticuerpos y el grado de lesión cardíaca.

Es probable que, a la luz del conocimiento actual, esos anticuerpos fueran la respuesta típica de la exposición de antígenos liberados en el miocardio hacia la circulación en el proceso de daño tisular que provoca el parásito.

La presencia de amastigotas en los miocitos, rodeados de infiltrado inflamatorio y focos de fibrosis, parece una constante en todo paciente crónico.[20] Las evidencias clínicas del daño miocárdico dependen de la cantidad de fibrosis, característica típica del corazón del paciente con miocardiopatía. En el período indeterminado es frecuente el hallazgo de nidos de amastigotas y de infiltrado inflamatorio, mientras que en el paciente con daño cardíaco severo es infrecuente encontrar al parásito, a menos que se utilicen técnicas muy sensibles como la de PCR para el marcado histológico.[21]

La presencia del parásito parece ser indispensable para la acumulación de nuevos focos de fibrosis miocárdica. Este podría actuar como gatillo de un proceso inflamatorio que se desarrolla a nivel intersticial cada vez que el parásito sale de un miocito que se destruye por la acumulación de amastigotas intracelulares. La intensidad de la reacción in-

flamatoria se correlaciona con una mayor acumulación de fibrosis miocárdica.

El mecanismo mixto de lesión, con la presencia inexcusable del parásito desencadenando un proceso inflamatorio y autoinmunitario de daño que culmina con focos de fibrosis de acumulación progresiva, parece ser una constante en el paciente crónico, y la manifestación tan variable de la enfermedad dependería de múltiples factores, como el estado inmunológico, la cantidad de parásitos, la localización de los focos de amastigotas, la capacidad de reproducción del parásito, la antigüedad de la infección, etcétera.[18,22]

A pesar de todo lo que se conoce y se ha escrito sobre la enfermedad, quedan aún muchas dudas sobre los factores que contribuyen o previenen el desarrollo de la miocardiopatía chagásica crónica.

Cabe pensar, lógicamente, que la eliminación del parásito mediante tratamientos específicos que tengan buena penetración tisular antes de que el daño fibrótico sea muy severo, puede detener el proceso evolutivo de la enfermedad.

Debido a la carencia de estudios de seguimiento longitudinal de tiempo prolongado, durante años se discutió si valía la pena tratar con antiparasitarios al paciente crónico, o durante el período indeterminado de la enfermedad[23,24], llegando muchos expertos a la conclusión de que, dado el elevado porcentaje de reacciones adversas y da que no existían estudios que demostraran la eficacia del tratamiento antiparasitario para prevenir el daño cardíaco o modificar el curso de la enfermedad crónica, se aconsejaba no tratar a estos pacientes.[25,26]

Este estudio y otras publicaciones realizadas con seguimiento del curso de la enfermedad por períodos prolongados, sugieren la posibilidad de minimizar, prevenir o enlentecer el curso de la cardiopatía en pacientes chagásicos tratados con drogas específicas contra el *T. Cruzi*.[27-29] La evidencia más precoz de su eficacia, en un paciente con xenodiagnóstico positivo previo al tratamiento, es su negativización persistente. Dada la baja sensibilidad del método deben repetirse al menos 6 pruebas para considerar una negativización de la parasitemia.[30,31] Esto resulta poco aceptado por los pacientes y difícil de indicar para el médico tratante.

La serología titulada guardó una notable correlación con la respuesta y efectividad del tratamiento antiparasitario para negativizar el xenodiagnóstico. Este hecho determinó la sensibilidad de los títulos elevados de las pruebas serológicas para detectar infección en actividad en pacientes chagásicos crónicos.

Nuevas técnicas, como el hemocultivo y el PCR con antígenos parasitarios, no están al alcance de los presupuestos actuales de nuestros sistemas sanitarios. El último de estos métodos tiene una alta sensibilidad y es absolutamente específico, razón por la cual debería perfeccionarse su técnica de aplicación y disminuir sus costos para luego generalizar su uso como medida de control de la parasitemia. Este último método se ha utilizado para evidenciar la presencia de *T. Cruzi* en el miocardio de los pacientes crónicos con o sin síntomas o signos cardíacos. La biopsia endomiocárdica resultaría útil pero también demasiado cruenta para ser aplicada como método de control de la terapéutica específica.

Es probable, entonces, que la "cura parasitológica" debe considerar no sólo la negativización del xenodiagnóstico sino además la negativización de la serología o la disminución de títulos a valores cercanos a los niveles de corte.

Por último, el paciente tratado eficazmente no debería evidenciar nuevos signos o síntomas de progresión de su cardiopatía ni incidencia de manifestaciones cardíacas o de otras organopatías a partir del tratamiento. Esto es muy difícil de comprobar y se requiere un seguimiento posterapéutico prolongado.

Sin lugar a dudas, el propósito más buscado de la terapéutica antiparasitaria es el de prevenir el desarrollo de enfermedad crónica en pacientes infectados, especialmente la miocardiopatía chagásica crónica. Cabe agregar, quizás, que la evolución de la miocardopatía se "acelera" una vez que aparecen las primeras manifestaciones de daño cardíaco.

El tratamiento fue más eficaz cuanto más reciente era la infección, más joven el paciente y mayor fue la adherencia al esquema terapéutico propuesto.

Basándose en estudios recientes[32,33], deberían ser tratados indefectiblemente los pacientes infectados que cursan con estados de inmunodepresión, los tributarios de algún trasplante de órganos y los que tienen manifestaciones de daño cardíaco reciente, antes de que las lesiones irreversibles sean muy severas.[34-38]

Debido a que es posible la insensibilidad de ciertas cepas a la acción de cualquiera de estos 3 fármacos, e inclusive la coexistencia de más de una cepa de *T. Cruzi* en un mismo paciente, es probable que sea necesaria la utilización simultánea de dos o tres drogas con diferente mecanismo de acción, diferente especificidad contra algunas cepas resistentes, que actúen en las distintas formas del parásito, para optimizar el tratamiento del paciente crónico de un modo similar a lo que sucede con la tuberculosis.[39,40]

Utilizando allopurinol en dosis habituales junto al benznidazol con dosis reducidas o menores que las habituales, se podría atacar al parásito por me-

canismos diferentes y disminuir los efectos tóxicos de esta última droga.[41] El allopurinol (análogo de las purinas), basándose en las diferencias biológicas y metabólicas entre la célula humana y el *T. Cruzi* (carencia de síntesis *de novo* de purinas y de la enzima xantino oxidasa) en cuanto al metabolismo de las purinas, altera la síntesis de ácidos nucleicos del parásito, siendo inocuo para la célula humana.

Por lo tanto, el tratamiento combinado es una perspectiva alentadora, lógica, que no agrega mayor riesgo para el paciente que los riesgos propios de las drogas antiparasitarias administradas por separado.

SUMMARY

LONG-TERM STUDY WITH ANTIPARASITIC DRUGS IN CHRONIC INFECTED CHAGASIC PATIENTS

This work describes the results of a longitudinal following of a more than 5 year work over 1,203 infected chagasic patients. Between them, 535 patients were given antiparasitic treatment. The other 668 were not. These patients were registered and evaluated at least once a semester with clinic valorisations, quantities serologies, resting electrocardiograms, frontal thorax teleradiography and, sometimes, with bidimensional echocardiographies or other studies.

In patients treated with allopurinol, benznidazol of nifurtimox, it was concluded that this treatment is partially good to become negative the parasitemia (in about the 70% of the patients); that it reduces the title levels in the specific serology (HAI-TIF) in most of the patients (67%); that it persistently turns into negative the serological test in some of them (5%); that it prevents the slight cardiopathy of the electrographic changes in chagasic infected, specially the older than 30 years; that it prevents the progression of cardiopathies in slight and middle cardiopathic patients; that it reduces the general mortality and the mortality ascribed to chronic chagasic pathology.

All the three drugs used in this treatment have similar efficacy, with less incidence of negative effects and abandon with allopurinol than with benznidazol or nifurtimox. The differences with the "No-treated" group were statistically significant for the three drugs. From 902 infected patients without cardiopathies in 5 years average, a 4.8% incidence of thipical electrocorticographic manifestations was stabilised. After a similar following in 165 slight chagasic cardioplasty the percentage was 24.8%. When the following period was over, it was thought to have been found evidences of miocardic damage progression in 120 "Not-treated" patients and in 31 "Treated" patients (17.9% and 5.8%, respectively; p = 0.0000001). The complications along the evolution were proved in 113 "No-treated" patients and in 19 "Treated" patients (16.9% and 3.5%), being this a significant statistical difference (p = 0.0000001). The mortality along the evolution was proved in 37 "No-treated" and in 7 "Treated" patients (5.5% and 1.3%), being this a statistically significant difference (p = 0.00019). We conclude that as soon the specific antiparasitic treatment is installed the effectiveness of the treatment will improve; and the possibilities in prevention or reduction of cardiopathies chronic infested patients, or to stop the evolution and reduce the morbimortality in patients with cardiopathies already installed.

Bibliografía

1. Chagas disease. *En:* The State of World Health Report 1995, pp 27 y 58-59.
2. Chagas C: Nova tripanozomiase humana. Estudos sobre a morfología e o ciclo evolutivo de Schizotrypanum cruzi n.gen n.sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homen. Mem Inst Oswaldo Cruz 1909; 1: 159.
3. Chagas C: Nova especie morbida do homen. Mem Inst Oswaldo Cruz 1911; 3: 219.
4. Jones EM, Colley DG, Tostes S y col: Amplification of a Trypanosoma Cruzi DNA sequence from inflammatory lesions in human chagasic cardiomyopathy. Am J Trop Med Hyg 1993; 48: 348.
5. Pereira MEA: Cell biology of Trypanosoma Cruzi. En: Wyler DJ (ed): Modern parasite biology: cellular, immunologic and molecular aspects. New York, WH Freeman and Co., 1990, 64-78.
6. Barbosa AA, Andrade ZA: Identificaçao do Trypanosoma Cruzi nos tecidos extracardiacos de portadores de miocardite crónica chagasica. Rev Soc Bras Med Trop 1984; 17: 123.
7. Benner Z: The pathogenesis of Chagas' Disease. A review of current theories. Workshop on American Trypanosomiasis and the nervous system. Pan American Health Organization. Buenos Aires, October 5-7 1992.
8. Mendivil G, Schenone H, Princich J y col: Alteraciones electrocardiográficas en jóvenes con pruebas serológicas positivas para Chagas y residentes en área endémica. Medicina (Bs. As.) 1979; 39: 345-350.
9. Pinto Dias JC, Borges Dias R: Aspectos sociais da doença de Chagas. Rev Goiana Med 1979; 25: 257-268.
10. Castagnino HE, Thompson AC: Cardiopatía chagásica. Buenos Aires, Argentina, Ed. Kapelusz, 1980.
11. Storino R, Milei J, Molina H: Estudio clínico con métodos complementarios no invasivos y correlación anatomopatológica de la enfermedad de Chagas. Detección de daño miocárdico en las etapas indeterminada y crónica. Premio "Federico Guillermo Schlottman", Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina, 1985,
12. Gallerano R: Estudio epidemiológico de la enfermedad de Chagas en estudiantes de la UNC. Manifestaciones iniciales. Rev Fed Arg Cardiol 1985; 14: 37-42.
13. Brener Z: Pathogenesis and immunopathology of chronic Chagas' disease. Mem Inst Oswaldo Cruz 1987; 82 (Suppl): 205-213.
14. Manzullo E, Darraidou M, Libonatti O y col: Estudio longitudinal de la cardiopatía chagásica crónica. Trabajo presentado al Premio CORDIC 1981.
15. Chapadeiro E, Lopez ER, Mesquita PM y col: Incidencia de

"megas" asociados a cardiopatía chagásica. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1964; 6: 287.
16. Pinto Dias JC: Epidemiology of Chagas' disease. *En*: Wendel S, Brener Z, Camargo ME y col (eds): Chagas' disease (American Tryphanosomiasis): Its impact on transfusion and Clinical Medicine. ISBT San Pablo, 1992, pp 49-80.
17. Madoery JR, Dománico A: Enfermedad de Chagas: período intermedio. Rev Argent Cardiol 1987; 55: 217.
18. Sosa RR: Se cierra el círculo patogénico. *En*: Sosa RR: Estudio epidemiológico sobre los factores de riesgo en la miocardiopatía chagásica crónica. Prevención de su desarrollo mediante el tratamiento antiparasitario específico. Tesis doctoral. Universidad Nacional de Córdoba, Argentina, 1997, pp 333-336.
19. Storino R: Evolución natural y fisiopatogenia de la enfermedad de Chagas humana. Tesis de Doctorado. Universidad Nacional de La Plata, Facultad de Ciencias Médicas, 1984.
20. Almeida HO, Teixeira U, Gobbi H: Inflamaçao associada a celulas musculares cardíacas parasitadas pelo *T. Cruzi* em chagasicos crónicos. Arq Bras Cardiol 1984; 42: 183.
21. Moser DR, Klrchoff LV, Donelson JE: Detection of *Trypanosoma Cruzi* by DNA amplification using the polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 19489; 27: 1477.
22. Storino R, Milei J: Enfermedad de Chagas. Buenos Aires, Doyma Argentina, 1994, pp 114-119.
23. Ferreira HO: Tratamento de forma indeterminada da doença de Chagas com nifurtimox o benzonidazol. Rev Soc Bras Med Trop 1990; 23: 209.
24. Gallerano RH, Sosa RR, Meirovich C y col: Tratamiento de pacientes chagásicos con xenodiagnóstico positivo. Efectos del nifurtimox, benznidazol y allopurinol. Rev Fed Arg Cardiol 1985; 14: 119-123.
25. Cúneo C: Normas de atención del infectado chagásico. En: Actualizaciones de la enfermedad de Chagas. Organismo Oficial del Congreso Nacional de Medicina, Simposio Satélite. Córdoba, Argentina, Noviembre 1992, pp 289-294.
26. Docampo R, Moreno S: Biochemical toxicology of antiparasitic compounds used in the chemotherapy and chemoprophylaxis of American Trypanosomiasis (Chagas' disease). Rev Biochem Toxicol 1985; 7: 159-204.
27. Boinian E, Rassi A: Terapéutica etiológica da doença de Chagas. Arq Bras Cardiol 1979; 32: 6-595.
28. Gallerano RH, Sosa RR, Meirovich C y col: Efecto antiparasitario del allopurinol en la enfermedad de Chagas crónica. Medicina (Bs. As.) 1985; 45: 697-698.
29. Viotti RA, Vigliano C, Armenti H y col: Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serological evolution of patients with long term follow-up. Am Heart J 1994; 127: 151.
30. Schenone H, Alfaro E, Rojas A: Bases y rendimiento del xenodiagnóstico en la infección chagásica humana. Bol Chil Parasitol 1974; 29: 24-26.
31. Gallerano RH, Sosa RR: Allopurinol vs testigo en la parasitemia de la enfermedad de Chagas crónica asintomática valorada por xenodiagnósticos seriados. Bol Cient CENETROP 1992; 14: 38.
32. Gluckstein D, Ciferri F, Ruskin J: Chagas' disease: another cause of cerebral mass in the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 1992; 92: 429.
33. Sosa RR, Gallerano RH: Tratamiento de la enfermedad de Chagas crónica. Efectos del allopurinol. Rev Fed Arg Cardiol 1988; 17: 234-236.
34. Monteverde DA, Taratuto A, Lucatelli N: Meningoencefalitis chagásica aguda en pacientes inmunodeprimidos. Rev Neurol Arg 1976; 2: 260.
35. Metze K, Maciel JA Jr: AIDS and Chagas' disease. Neurology 1993; 43: 447-448.
36. Jacob E, Dain A, Zarate J, Lamberghini R: Meningoencefalitis chagásica en paciente inmunodeprimido. 1er Congreso Internacional de Cardioneuropatía Chagásica, 22 de octubre de 1988, Carlos Paz, Córdoba, Argentina.
37. Jost L, Turin M, Etchegoyen F y col: Meningoencefalitis chagásica en pacientes con tratamiento inmunosupresor por trasplante renal. Rev Neurol Arg 1977; 3: 425.
38. Kohl S, Pickering LK, Frankel NS y col: Reactivation of Chagas' disease during therapy of acute lymphocytic leukemia. Cancer 1982; 50: 827.
39. Gallerano RH, Marr JJ, Sosa RR: Therapeutic efficacy of allopurinol in patients with chronic Chagas' disease. (Published erratum) Am J Trop Med Hyg 1991; 44: 580.
40. Gallerano RH, Marr JJ, Sosa RR: Therapeutic efficacy of allopurinol in patients with chronic Chagas' disease. Am Trop Med Hyg 1990; 43: 159-166.
41. Gallerano RH, Sosa RR: Evaluación de resultados del Trial OMS *Therapeutic efficacy of allopurinol in patients with chronic Chagas' disease.* Double blind, multicenter study. Informe realizado por el Grupo Córdoba, Argentina. Reunión de Expertos de OMS, Araxa, Brasil, 1997.

Todos los hombres mueren; pero no todos los hombres viven de verdad.
BRAVEHEART

Estudio preliminar sobre el efecto de la simvastatina en la enzima convertidora de la angiotensina

CESAR A. BUSTAMANTE*, BEATRIZ RESTREPO†, MYRIAM BELTRAN†, MARTHA L. GALLEGO†, NELZY LOANGO†, PATRICIA LANDAZURI†, JOSE L. MARTINEZ‡

En el presente trabajo se evalúa el efecto de la simvastatina sobre la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) de suero, en ratas espontáneamente hipertensas (REH), para establecer una posible relación entre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y la biosíntesis del colesterol. Ratas Wistar Kyoto (WKY) fueron usadas como controles. A REH machos y hembras de 60 días de edad se les suministró una dosis oral de simvastatina (20 mg/Kg/día) durante 30 días. Los niveles de triglicéridos (TG) y del colesterol (COL) de las REH fueron significativamente más altos que los de las ratas WKY. El tratamiento en REH machos redujo de manera significativa los TAG y el COL (10,3% y 16,7%, respectivamente). Porcentajes aún mayores de reducción se obtuvieron en las REH hembras. El colesterol de las HDL en REH fue significativamente más bajo que en sus respectivos controles. La simvastatina provocó un aumento significativo del C-HDL en ambos sexos. La actividad de la ECA en suero estaba elevada en las ratas REH; el tratamiento logró una disminución del 52,4% de la actividad de esta enzima. Concluimos que el tratamiento con simvastatina a corto plazo no sólo reduce los niveles de COL y TG en REH, y aumenta los niveles de C-HDL, como lo informa la literatura, sino que también disminuye los niveles de la ECA, demostrando una relación entre la vía de la biosíntesis del colesterol y el SRAA. Pero desconocemos los mecanismos moleculares involucrados en esta relación.

Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 297-302

La hipertensión es una enfermedad multifactorial, de etiología asociada, entre otros factores, con las alteraciones en el perfil lipídico y en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), cuyo rol fisiológico fue esbozado por Tigerstadt y Bergman[1] en 1989. La estimulación del SRAA promueve hipertensión debido a las cualidades vasoconstrictoras de la angiotensina II (AII) y a la retención de sodio producida por la aldosterona. Pero también la angiotensina II, a través de estudios que la relacionan con el colesterol (C-LDL) puede formar estrés oxidativo, el cual se relaciona con lesiones ateroescleróticas[2,3].

Algunos estudios[4-7] han demostrado cambios en la cantidad y composición de los fosfolípidos y el colesterol de las membranas celulares de corazones hipertrofiados por hipertensión. Se desconocen los mecanismos que originan estos cambios pero se ha comprobado que la AII, unida a los receptores de superficie de los fibroblastos, desencadena una serie de eventos que involucra la activación de la fosfolipasa C, la liberación de inositol trifosfato y de diacilglicerol (DAG), la fosforilación de proteínas y la movilización del calcio.[8]

Okumura y colaboradores[9] mostraron evidencias de la disminución del contenido de 1,2 DAG en células cardíacas de ratas espontáneamente hipertensas (REH) tratadas con enalapril, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). En estudios nuestros anteriores[10,11] se demostró que

* Programa de Biología, Facultad de Ciencias Básicas y Tecnológicas, Universidad del Quindío. Armenia. Colombia.
† Centro de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Quindío. Armenia. Colombia.
‡ Area de Farmacología, Corporación Lawen. Chile.
Dirección postal: J. L. Martínez. Casilla 70036. Santiago 7. Chile.
Recibido: Noviembre 2000.
Aceptado: Febrero 2001.

la relación fosfolípidos/colesterol de las membranas cardíacas de las REH estaba disminuida pero esta relación aumentó (por disminución del colesterol y aumento de los fosfolípidos) cuando las ratas fueron tratadas con quinapril, otro inhibidor de la ECA. También se ha demostrado que la respuesta vascular a AII en seres humanos normocolesterolémicos está determinada por los niveles de C-LDL en suero.[12] Todos estos estudios demuestran que existe relación entre los cambios en los lípidos de las membranas y del plasma y el SRAA.

Por otro lado se sabe que la simvastatina, un inhibidor competitivo de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa (HMGCoA), una enzima que cataliza un paso temprano y limitante de la biosíntesis del colesterol, reduce los niveles del colesterol intracelular del endotelio de la arteria carótida de bovino. Esta reducción va acompañada del aumento en la fluidez de la membrana celular y de la reducción en la proliferación del endotelio de esta arteria[13-15].

Todos estos estudios indican que hay mecanismos que relacionan hipertensión, SRAA y recambio del colesterol y fosfolípidos en las membranas celulares y el plasma, pero aún se desconoce cuál es la naturaleza exacta de dicha relación; sólo se han informado posibles roles.[3,16]

Este trabajo de investigación se planteó con el objetivo de establecer el efecto de la simvastatina sobre la enzima convertidora de la angiotensina en suero y sobre los lípidos de membrana en ratas hipertensas, y encontrar una posible relación entre el SRAA y la síntesis del colesterol.

MATERIAL Y METODO

Modelo experimental

Los experimentos fueron efectuados con ratas REH y ratas Wistar Kyoto de ambos sexos, de 60 días de edad. Los animales fueron colocados en jaulas individuales, recibieron alimentación *ad libitum* y fueron mantenidos en un ambiente controlado de humedad, temperatura y ciclos de luz de 12 por 12 horas. A los 90 días de edad fueron sacrificados bajo anestesia inducida con pentobarbital sódico 5 mg/Kg.

Una vez anestesiada la rata, se le realizó una toracotomía y se obtuvo la sangre por punción del ventrículo izquierdo. Para los experimentos los animales fueron divididos en tres grupos:

Grupo A: REH con tratamiento (REH T) de ambos sexos; a partir de los dos meses de edad recibieron 20 mg/día de simvastatina, por vía oral, durante 30 días.

Grupo B: REH sin tratamiento (REH ST) de ambos sexos; a partir de los dos meses recibieron 200µl/día de solución salina fisiológica (0,9%), por vía oral, durante 30 días.

Grupo C: Ratas Wistar Kyoto de ambos sexos tratadas de la misma manera que el grupo B.

Perfil lipídico

Las ratas fueron mantenidas en ayuno de 16 horas antes de su sacrificio. La sangre se obtuvo por punción del ventrículo izquierdo. Se determinaron, por triplicado, el colesterol total (CT), el colesterol HDL (C-HDL) y los triglicéridos (TG), utilizando métodos enzimáticos y reactivos líquidos del laboratorio Boehringer Manheinn (Bogotá, Colombia).

Actividad de la enzima convertidora de la angiotensina I (ECA) en suero. La actividad de la ECA fue determinada en suero usando el método de Ronca-Testoni[17] que se basa en la hidrólisis enzimática del furiacriloil-L-fenil-glicil-glicina (FAPGG) por la ECA del suero hasta furiacriloil-L-fenil (FAP) y glicil-glicina (Gli-Gli): 50 µl del suero se incubaron durante 20 min a 37°C con 450 µl de agua y 500 µl de *buffer* (0,8 mM/L FAPGG, 400 mM/L NaCl, 50 mM/L *buffer* HEPES, pH 8,25). Como blancos se utilizaron alícuotas de suero de la muestra pero con EDTA 3,5 mM[18] como inhibidor de la actividad de la enzima. La absorbancia se midió en un espectrofotómetro Milton Roy a 345 nm, después de mantener los tubos de ensayo durante 3 minutos a temperatura ambiente. Las muestras se procesaron por cuadruplicado. La actividad de la enzima se calculó mediante la siguiente fórmula: $(\Delta A \times Vt \times 1000/\text{min}) / (0{,}5 \times Vs)$, donde ΔA es la diferencia de absorbancia entre el *buffer* con la muestra y el *buffer* con los blancos. Vt es el volumen final del ensayo (1 ml); 1.000 convierte ml a litros; 0,5 es la absorbancia de la hidrólisis de 1 mM de FAPGG bajo las condiciones del ensayo; Vs es el volumen de la muestra.[17,18] Una unidad (1U) de ACE es la cantidad de enzima que convierte 1 µmol de FAPGG en FA-Phe y Gli-Gli por minuto a 37°C.

Estadística

Los valores se expresan como media ± error estándar. Los datos entre los grupos experimentales fueron evaluados por el test t de Student seguido del t-test de Bonferroni para muestras no apareadas, estableciéndose el nivel de significancia cuando $p<0{,}05$.

RESULTADOS

Peso corporal (PC), peso del corazón(PZ) y peso del ventrículo izquierdo (PVI)

Peso corporal. Las diferencias de PC, PZ y PVI se muestran en la Tabla 1. Los datos indican que hubo una diferencia significativa ($p < 0{,}001$) entre el PC de las ratas WKY (206 ± 4,2 g) y las REH ST (323 ± 2,6 g) machos; la diferencia también fue significativa en las hembras ($p < 0{,}0001$). El tratamiento no

TABLA 1
PESO CORPORAL, PESO DEL CORAZON Y PESO DEL VENTRICULO IZQUIERDO DE RATAS MACHO WKY Y REH TRATADAS Y NO TRATADAS CON SIMVASTATINA (20 mg/kg/día)

	Machos			*Hembras*		
Peso	*WKY (n = 6)*	*REH ST (n = 6)*	*REH T (n = 6)*	*WKY (n = 4)*	*REH* ST (n = 6)	REHT (n = 6)
PC (g)	206 ± 4,2[a]	323 ± 2,6	314 ± 4,0	149,4 ± 4,0[a]	213,8 ± 3,4[a]	196,9 ± 1,2
PZ (mg)	0,647 ± 0,06	0,82 ± 0,04	0,77 ± 0,03	0,59 ± 0,04	0,65 ± 0,02[b]	0,57 ± 0,01
VI (mg)	0,51 ± 0,05	0,61 ± 0,03	0,58 ± 0,03	0,31 ± 0,05	0,46 ± 0,01[c]	0,37 ±0,02

Muestra las diferencias estadísticas entre los grupos tratados. [a]: $p < 0,0001$ entre WKY y REH ST en machos y hembras, y entre la REH ST y las REHT en hembras. [b]: $p < 0,05$ y [c]: $p < 0,005$ entre las ratas sin tratamiento y las tratadas en las hembras. PC: peso corporal. PZ: peso del corazón. VI: ventrículo izquierdo. ST: sin tratamiento. T: con tratamiento.

redujo significativamente el PC de las ratas hipertensas machos pero sí el de las hembras ($p < 0,001$).

Peso del corazón. No hubo diferencia significativa entre el PZ de las ratas WKY y las REH en ninguno de los sexos, siendo 0,67 g ± 0,06 g y 0,82 g ± 0,04 g para los machos y 0,59 g ± 0,04 g y 0,65 g ± 0,02 g para las hembras, respectivamente. El tratamiento no logró una reducción significativa de esta medida en REH machos pero sí en hembras ($p < 0,05$).

Peso del ventrículo izquierdo. El peso del ventrículo izquierdo mostró la misma tendencia del PC y del PZ. No hubo diferencias entre el grupo WKY y las REH machos pero en las hembras esta diferencia fue significativa: 0,31 g ± 0,05 g WKY y 0,46 g ± 0,01 g REH ST, $p < 0,005$. El tratamiento no redujo significativamente el peso del PVI en machos REHT pero sí en las hembras ($p < 0,05$) pasando de 0,46 g ± 0,01 g en REH ST a 0,37 g ± 0,02 g en REHT.

Perfil lipídico

Los resultados encontrados para el colesterol total, el colesterol HDL y los triglicéridos se muestran en la Tabla 2.

Triglicéridos. Nuestros resultados muestran diferencias significativas ($p < 0,01$) entre los TG de las WKY y los de las REH ST machos y hembras. El tratamiento redujo el valor de los TAG en los dos sexos; en REHT machos bajó a 54,98 mg/dl ± 2 mg/dl y en hembras a 57,81 mg/dl ± 2,07 mg/dl ($p < 0,05$) para este último grupo.

Colesterol total. El colesterol total mostró la misma tendencia que los triglicéridos. Se encontró diferencia significativa ($p < 0,05$) entre las ratas WKY y las REH ST machos pero no en las hembras. El tratamiento provocó un efecto significativo ($p < 0,001$) en las REH de ambos sexos: la reducción llegó hasta 68,8 mg/dl ± 1,2 mg/dl en los machos y 63,48 mg/dl ± 1,8 mg/dl en las hembras.

Colesterol HDL. En las ratas macho WKY el colesterol HDL fue mayor que el C-HDL en REH ST ($p < 0,001$). En las hembras no hubo diferencias entre los grupos. El tratamiento con simvastatina provocó un aumento significativo ($p < 0,005$) en el C-HDL en las ratas REH, pasando de 45,28 mg/dl ± 0,9 mg/dl en las REH ST a 53,1 mg/dl ± 1,6 mg/dl en las REH T. Este mismo efecto significativo se apreció en las hembras, en las cuales el C-HDL paso a 53,40 mg/dl ± 1,3 mg/dl ($p < 0,05$).

TABLA 2
PERFIL LIPIDICO EN RATAS MACHO WKY Y REH TRATADAS Y NO TRATADAS CON SIMVASTATINA (20 mg/kg/día)

	Machos			*Hembras*		
mg/dl	*WKY (n = 6)*	*REH ST (n = 6)*	*REHT (n = 6)*	*WKY (n = 4)*	REH ST (n = 6)	REH T (n = 6)
TAG	56,7 ± 2,3[a]	66,0 ± 1,4[b]	54,9 ± 2	66,8 ± 0,9	68,4 ± 1,4[b]	57,8 ± 2,0
COL	66,3 ± 2,3[b]	79,4 ± 1,8[c]	68,8 ± 1,2	78,8± 1,7	77,5 ± 1,4[c]	63,4 ± 1,8
HDL	56,1 ± 1,6[d]	45,3 ± 0,9[d]	53,1 ± 1,6	46,9 ± 1,4	47,5 ± 1,2[a]	53,4 ± 1,3

Muestra los resultados y las respectivas diferencias estadísticas obtenidos entre las ratas Wistar Kioto (WKY) y las ratas hipertensas experimentales (REH) tratadas y no tratadas con simvastatina. [a]: $p < 0,05$ entre WKY y REH ST en machos respecto a TAG y entre ratas hembras con y sin tratamiento respecto del HDL. [b]: $p < 0,001$ entre ratas WKY y REH ST machos respecto del COL, entre REH ST y REH T machos en relación con los TAG y entre REH ST y REH T hembras, también en relación con los TAG. [c]: $p < 0,0001$ entre REH ST y REH T en hembras y machos respecto del COL. [d]: $p < 0,005$ entre las WKY y las REH ST y entre las REH ST y las REH T, en ambos casos en machos y en relación con el HDL. TAG: triglicéridos. COL: colesterol total. HDL: colesterol HDL. ST: sin tratamiento. T: con tratamiento.

TABLA 3
ACTIVIDAD DE LA ENZIMA CONVERTIDORA (U/L) EN SUERO DE RATAS WKY, REHST Y REH T

	WKY		*REH ST*		*REH T*	
	n		*n*		*n*	
Machos	4	20,5 ± 2,8[a]	4	71,5 ± 24,8[b]	4	34 ± 7,2
Hembras		ND	6	98,4 ± 15,9[b]	6	62 ± 5,3

Muestra las diferencias estadísticas entre los grupos tratados y no tratados con simvastatina. [a]: $p < 0,0001$ entre WKY y REH ST en machos. [b]: $p < 0,05$ entre las REH ST y las REH T en machos y hembras. ST: sin tratamiento. T: con tratamiento. ND: no determinado.

Actividad de la ECA

La Tabla 3 muestra los valores de la actividad de la enzima convertidora en suero en las ratas de ambos sexos.

Los resultados en machos muestran que los niveles de la ECA son significativamente menores en las ratas WKY (20,5 U/L ± 2,8 U/L) que en las REH ST machos (71,5 U/L ± 24,8 U/L, $p < 0,0001$). El tratamiento con simvastatina redujo significativamente ($p < 0,001$) los niveles de la ECA en las REH T machos (34,5 U/L ± 7,2 U/L). El mismo efecto de reducción de los niveles de la ECA se observó en las hembras, en la cuales pasó de 98,4 U/L ± 13,9 U/L en las REH ST a 62,5 U/L ± 5,3 U/L en las REHT, $p < 0,05$.

DISCUSION

Las alteraciones de los lípidos sanguíneos y la hipertensión son los principales factores de riesgo asociados con enfermedad cardiovascular (EC). Las bases moleculares de estas alteraciones y su papel en la patogénesis de la EC aún no han sido aclarados completamente.

Las REH son un modelo animal de hipertensión esencial ampliamente usado y estudiado.[19-31] Además de la generación espontánea de hipertensión se ha demostrado que varios de sus genes están alterados; por ejemplo, tienen un defecto global en la acción de la insulina[32], muestran una reducida acción de las catecolaminas sobre la lipólisis[33], una aumentada actividad de la enzima convertidora de angiotensina[10] y, de acuerdo con nuestros resultados y también los de otros estudios[34,35] presentan niveles de lípidos sanguíneos más altos que las ratas normotensas. Este modelo de hipertensión también desarrolla hipertrofia ventricular izquierda (HVI); aunque la edad de su comienzo no está bien establecida, un estudio preliminar nuestro[10] muestra que la hipertrofia se inició en los machos a partir de los 6 meses. Los estudios en hembras son menos claros y lo esperado es que éstas desarrollen menos HVI que los machos porque presentan cifras de presión arterial menores.[36]

En un estudio con pacientes hipercolesterolémicos, Clifton y colaboradores[37] reportaron interacciones entre el tratamiento con simvastatina, la dieta y el sexo. Este estudio mostró que la simvastatina redujo en un 27% las LDL en los hombres y en un 35% en las mujeres, ambos con una dieta rica en grasas. Con una dieta baja en grasas la simvastatina fue responsable de un incremento del 11% en las HDL3 en los hombres pero no en las mujeres. Resultados similares se encontraron en nuestro trabajo: la simvastatina empleada en bajas dosis redujo entre el 5,5% y el 18% los niveles de colesterol total y entre el 10,4% y el 25% los triglicéridos, y aumentó entre el 11% y el 23,4% las HDL en ambos sexos.

Varios estudios han demostrado la relación existente entre la hipertensión, la hipertrofia ventricular izquierda y los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona[3-10,38-40] con las dietas ricas en colesterol y el SRAA[12,41,42] y la influencia de este sistema y los inhibidores de la ECA sobre el metabolismo de los lípidos en los tejidos[6,7,10]; pero no se había establecido una relación entre el tratamiento con estatinas y su efecto sobre la enzima convertidora de la angiotensina. Nuestro estudio muestra que la administración de simvastatina reduce los niveles de la ECA en suero de ratas hipertensas.

Aunque no se conocen los mecanismos por los cuales se pueden relacionar drogas hipolipemiantes con el SRAA, Atarashi y colaboradores[41] trabajando con ratas mostraron que existe una relación entre las dietas ricas en colesterol y el aumento de la presión sanguínea; el tratamiento de su modelo experimental con alacepril, un inhibidor de la ECA, no sólo redujo la presión sanguínea sino que redujo también, por vía de la disminución del estrés oxidativo, el daño renal provocado por la dieta rica en colesterol.

En un estudio con 103 personas jóvenes con colesterol normal y C-LDL menor de 160 mg/dl, Delles y colaboradores[12] mostraron que la respuesta vascular (cambios en la presión sanguínea) a la infusión de angiotensina II, estaba determinada por los

niveles de C-LDL aún en los rangos normales de C-LDL. En el mismo sentido Rubattu[42] mostró que la hipercolesterolemia causa un aumento significativo en la aldosterona en suero de ratas espontáneamente hipertensas con dietas ricas en colesterol.

Desde tiempo atrás se ha postulado a los esteroles y los isoprenoides como moléculas de señalización celular. Recientemente se han identificado compuestos biológicamente activos derivados de la vía biosintética de los isoprenoles y del colesterol; estos compuestos incluyen el geranigeranol, los oxiesteroles y el farnesol; este último agregado a las células del músculo liso vascular previene la vasoconstricción[43].

Teniendo en cuenta los estudios mencionados y nuestros resultados con la ECA es racional pensar que el tratamiento con simvastatina no sólo inhibe la síntesis de colesterol sino que, a través de mecanismos desconocidos que la relacionan con el sistema renina-angiotensina-aldosterona, disminuye la actividad de la ECA. Por lo tanto es necesario investigar en profundidad la naturaleza de esta relación.

SUMMARY

PRELIMINARY STUDY ON SIMVASTATIN EFFECT IN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME ACTIVITY

The objective of this study was to evaluate simvastatin effect in serum angiotensin converting enzyme (ACE) activity, in spontaneously hypertensive rats (SHR) and show a relationship between renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and cholesterol biosynthesis. Controls were age-sex matched normotensive Wistar Kyoto (WKY) rats. Sixty days old SHR male and female were treated for 30 days with oral dose of simvastatin (20 mg/Kg/day). Serum triglyceride (TG) and cholesterol (COL) were significantly higher in SHR that those in WKY. The treatment in SHR males reduced in a significant way the TG and the COL (10.3% and 16.7%, respectively). Higher reduction percentages were achieved in the female SHR. Cholesterol in high-density lipoproteins (C-HDL) was significantly lower in SHR than in their respective controls. Simvastatin caused a significant C-HDL increase in both sexes. The activity of serum ECA was higher in the SHR; simvastatin achieved a 52.4% decrease activity enzyme in serum.

We conclude that short-term treatment with simvastatin reduces the levels of COL and TG in SHR, and increases the levels of C-HDL as reported in literature. The simvastatin was able to diminish the levels of the ECA, this result show a relationship between RAAS and cholesterol biosynthesis, but we ignore the molecular mechanisms involved in this aspect.

Bibliografía

1. Tigerstedt R, Bergman PG: Nere und Kreislauf. Skandinavisches Archiv fúr Physiologie 1989; 8: 223-271.
2. Berk B: Angiotensin II, oxidative stess and atherosclerosis. 49th ACC Annual Scientific Session, 2000, Cardiovascular Risk Factors Symposium, Abstract, pp 10.
3. Guzmán LA: Un nuevo objetivo terapéutico en la enfermedad coronaria ateroesclerótica: ¿la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona es antiisquémica? Rev Fed Arg Cardiol 2000; 29: 305-312.
4. Hammong GL, Wieben E, Markert CL: Molecular signals for initiate cardiac hypertrophy. Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76: 2455-2459.
5. Baker KM, Singer HA: Identification and characterization of guinea pig angiotensin II ventricular receptors: coupling to inositol phosphate production. Circ Res 1988; 62: 896-904.
6. O'Rourke B, Reibel DK: Effects of adrenoreceptor blockage on cardiac hypertension and myocardial phospholipids. Proc Soc Exp Biol Med 1992; 200: 95-100.
7. Reibel DK, O'Rourke B, Foster H: Altered phospholipid metabolism in pressure-overload hypertrophied rat heart. Am J Physiol 1986; 250: H1-H6.
8. Allen IS, Cohen NM, Dhallan RS y col: Angiotensin-II increases spontaneous contractile frequency and stimulates calcium currents in cultured neonatal at heart myocites: insights into unfurling biochemical mechanisms. Circ Res 1988; 62: 524-534.
9. Okumura K, Kondo J, Yoshino M y col: Enalapril reduces the enhance 1,2 diagylglycerol content and RNA synthesis in spontaneously hypertensive hearts before established hypertension. Mol Cell Biochem 1992; 12: 15-21.
10. Landázuri P: Cambios en la actividad de las enzimas Na^+-K^+ y Ca^{+2} ATPasas, fosfolípidos y colesterol en células cardíacas aisladas de ratas genéticamente hipertensas con hipertrofia ventricular izquierda. Efecto del quinapril. Tesis para optar al grado de maestría, IVIC, Caracas, Venezuela, 1994.
11. Salazar M, Cabrera N: Efecto del quinapril sobre el colesterol y fosfolípidos de ventrículo izquierdo de ratas genéticamente hipertensas. esis de grado para optar al título de Especialistas en Microbiología, Universidad Católica, Bogotá, Colombia, 1998.
12. Delles JS, Klingbeil AU, Jacobi y col: Low-density lipoprotein-cholesterol determines vascular responsiveness to angiotensin II in normocholesterolaemic humans. J Hypertens 1999; 17: 1933-1939.
13. Veerkamp JH, Smit JW, Benders AA y col: Effects of HMG-CoA inhibitors on growth and differentiation of cultured rat skeletal muscle cells. Biochem Biophys Act 1996; 1315: 217-222.
14. Tobert JA: Nuevos avances en la terapia de disminución de lípidos: el papel de los inhibidores de la hidroxi-metilglutaril-coenzima A reductasa. Circulación 1987; 76: 529-533.
15. Moria I, Sato I, Ma L y col: Enhancement of membrane fluidity in cholesterol-poor endothelial cells pre-treated with simvastatin. Endothelium 1997; 5: 107-113.
16. Keidar S, Kaplan M, Shapira C y col: Low density lipoprotein isolated from hypertensive patients exhibits increased propensity for oxidation and enhanced uptake by macrophages: a possible role for angiotensin II. Atherosclerosis 1994; 107: 71-84.
17. Ronca-Testoni S: Direct spectrophotometric assay for angiotensin-converting enzyme in serum. Clin Chem 1983; 29: 1093-1096.
18. Hurtz PL, Lovell-Smith CJ: Optimized assay for serum angiotensin-converting enzyme activity. Clin Chem 1981; 27: 2048-2052.

19. Zamorano B, Terragno A, McGiff JC y col: A prostaglandins mechanism may contribute to the regulation of blood pressure in spontaneously hypertensive rats during pregnancy. *En*: Samuelsson B, Ramwell PW, Paoletti R (eds): Advances in prostaglandins and thromboxane research. New York, Raven, 1980, vol. 7, pp 807-810.
20. Humziker MH, Saldana RL, Nauringer A: Behavioral variability in SHR and WKY rat as a function of rearing environment and reinforcement contingency. J Exp Anal Behav 1996; 65: 129-144.
21. Ricci MA, Slaiby JM, Hendley ED y col: Hemodynamic and biochemical characteristics of the aorta in the WKY, SHR, WKHT and WKHA rat strains. Ann N Y Acad Sci 1996; 800: 121-130.
22. Hüsken BC, van del Wal AC, Teeling P y col: Heterogeneity in morphological characteristics of coronary arteries and aorta in various models of hypertension. Blood Press 1997; 6: 242-249.
23. Zanchi A, Brunner HR, Hayoz D: Age-related changes of the mechanical properties of the carotid artery in spontaneously hypertensive rats. J Hypertens 1997; 15: 1415-1422.
24. Zamorano B, Martínez JL, Arteaga P y col: Modificaciones de la reactividad vascular durante la preñez de ratas hipertensas experimentales (Abstract). XII Congreso de la Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas, 1997, 28.
25. Sirokman G, Humphries DE, Bing OH: Endogenous retroviral transcripts in myocytes from spontaneously hypertensive rats. Hypertension 1997; 30: 88-93.
26. Duarte CG, Zhang J, Ellis S: The SHR as a small model for radiocontrast renal failure. Relation of nephrotoxicity to animal's age, gender, strain, and dose of radiocontrast. Ren Fail 1997; 19: 723-743.
27. Garcia SI, Clemens TL, Fagin JA y col: Parathyroid hormone-related protein expression in vascular smooth muscle of spontaneously hypertensive rats: evidence for lack of response to angiotensin II. J Hypertens 1998; 16: 1467-1474.
28. Van Zwieten PA: Diabetes and hypertension: experimental models for pharmacological studies. Clin Exp Hypertens 1999; 21: 1-16.
29. Tofovic SP, Kusaka H, Rominski B y col: Caffeine increases renal renin secretion in a rat model of genetic heart failure. J Cardiovasc Pharmacol 1999; 33: 440-450.
30. Kren V, Simkov M, Musilov A y col: SHR-BN-congenic strains for genetic analysis of multifactorial determined traits. Folia Biol 2000; 46: 25-29.
31. Muders F, Elsner D: Animal models of chronic heart failure. Pharmacol Res 2000; 41: 605-612.
32. Reaven GM, Chang H, Hofman BB y col: Resistance to insulin-stimulate glucose uptake in adipocytes from spontaneously hypertensive rats. Diabetes 1989; 38: 1155-1160.
33. Chiappe de Cingolani CE: Adipocite responsiveness to norepinephrine in spontaneously hypertensive rats. Metabolism 1988; 37: 318-322.
34. Reaven GM, Chang H: Relationship between blood pressure, plasma insulin and triglyceride concentration, and insulin action in SHR and WKY rats. Am J Hypertens 1991; 18: 630-634.
35. Hwang IS, Ho H, Hoffman BB y col: Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. Hypertension 1987; 10: 512-516.
36. Chen YF, Meng QC: Sexual dimorphism of blood pressure in spontaneously hypertensive rats in androgen dependent. Life Science 1991; 48: 185-196.
37. Clifton PM, Noakes M, Nestel PJ: Gender and diet interactions with simvastatin treatment. Atherosclerosis 1994; 110: 25-33.
38. Opie LH: ACE inhibitors: specific agents and pharmacokinetics. *En*: Angiotensin converting enzyme inhibitors: scientific basis for clinical use. New York (USA), Wiley-Liss Inc, 1992.
39. Mitchel JB: Myocardial effect of converting enzyme inhibition in hypertensive and normotensive rats. Am J Med 1988; 84: 12-20.
40. Weber KT, Brilla CG: Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. Circulation 1991; 83: 1849-1865.
41. Atarashi K, Takagi M, Minami M y col: Effects of alacepril and amlodipine on the renal injury induced by a high-cholesterol diet in rats. J Hypertens 1999; 17: 1983-1986.
42. Rubattu S, Volpe M, Enea I y col: Influence of hypercholesterolemia on adrenal steroid metabolism and electrolyte balance in spontaneously hypertensive rats. Endocrinology 1993; 133: 2015-2021.
43. Edwards PA, Ericsson J: Steroles and isoprenoids. Signaling molecules derived from the cholesterol biosynthetic pathway. Ann Rev Biochem 1999; 68: 157-185.

Mejor callarse y pasar por tonto, que abrir la boca y disipar cualquier duda.
ABRAHAM LINCOLN

Contribución de la ecocardiografía Doppler durante el ejercicio en la evaluación de pacientes portadoras de estenosis mitral

OSCAR F. SANCHEZ-OSELLA, DANIEL BOCCARDO

Este estudio fue diseñado con el objetivo de determinar la contribución de la ecocardiografía Doppler de esfuerzo en la evaluación de pacientes portadores de estenosis mitral reumática. Se estudiaron 41 pacientes mujeres portadoras de estenosis mitral leve a moderada en condición de reposo, durante el ejercicio y postesfuerzo, eligiendo finalmente a 22 pacientes sin ninguna otra anormalidad asociada quienes fueron divididas en dos grupos, uno sin cirugía previa (SGr) y el otro integrado por pacientes que habían tenido comusirotomía mitral (CGr). Los resultados fueron comparados con un grupo de 10 individuos normales (NGr). Un aumento del área valvular mitral inducido por el ejercicio se observó en el 36% de las pacientes SGr, el 27% de CGr y el 80% de NGr. En el grupo SGr el índice de flujo basal fue de 77,5 ml/cm² (± 14,5), en el grupo CGr fue de 68,8 ml/cm² (± 19,6) y en el grupo NGr fue de 21 ml/cm² (± 3,9). El índice de flujo fue la determinación hemodinámica más importante en todos los grupos. El aumento del gradiente medio fue significativo en todos los grupos ($p < 0,001$). El tiempo de recuperación en el grupo SGr fue de 8,4 ± 3,1 min, en el CGr fue de 7,5 ± 4,9 min y en el grupo NGr fue de 4,8 ± 1,5 min. El tiempo de recuperación resultó un índice de adaptación pulmonar. Se hizo evidente que la importancia hemodinámica de la estenosis mitral es resultado de factores múltiples, tales como: el área valvular basal y su aumento durante el ejercicio, las variaciones de la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco, la adaptación pulmonar, la función ventricular, la precarga y la postcarga. Como las modificaciones de estas variables no son predecibles en condiciones de reposo, la evaluación mediante el eco Doppler de esfuerzo demostró su utilidad. Este estudio está formalmente indicado cuando no existe concordancia entre los hallazgos del eco Doppler en reposo y los datos de la clínica o la sintomatología.

Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 303-310

Los pacientes con estsenosis mitral (EM)[1] presentan baja tolerancia al ejercicio. Normalmente se considera la limitación funcional como un índice de la severidad de la estenosis.[2] Sin embargo, con alguna frecuencia se observan portadores de EM significativa que tienen buena tolerancia al esfuerzo y también lo inverso, pacientes con estenosis leve y exuberante sintomatología con marcada intolerancia al esfuerzo.[3-5] Cuando son comparados los resultados obtenidos en reposo entre la ecocardografía Doppler, las alteraciones hemodinámicas determinadas por cateterismo y los hallazgos anatomopatológicos, la correlación es excelente.[6-8] Sin embargo, en la experiencia de diversos autores, tanto en el cateterismo cuanto en la ecocardiografía Doppler los hallazgos en reposo no se correlacionan de manera suficientemente significativa con las alteraciones hemodinámicas observadas durante el esfuerzo, especialmente en las estenosis leves y moderadas.[9] Por este motivo, solamente las evaluaciones durante el ejercicio físico permitirían determinar con precisión la repercu-

Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Córdoba. Córdoba. Argentina.
Clineco, Centro Clínico y Ecocardiográfico de Brasilia. Brasilia DF. Brasil
Dirección postal: Oscar F. Sánchez Osella. SQS 316 Bloco "A" Apto 101. Brasilia DF. CEP 70387-010 - Brasil.
e-mail: oscarosella@cardiol.br
Recibido: Febrero 2001
Aceptado: Mayo 2001

sión hemodinámica y el grado de severidad de la EM.[5,10-15] Por otro lado, la correlación entre el cateterismo y la ecocardiografía Doppler durante el ejercicio es excelente.[14] Por tratarse de un método no invasivo de realización simple y accesible, la ecocardiografía Doppler es el procedimiento ideal para la evaluación de esta valvulopatía, tanto en reposo como durante el ejercicio.[15]

Hay relativamente pocas publicaciones sobre la utilización de la ecocardiografía Doppler durante el ejercicio en la EM[16] y no se ha establecido un consenso sobre la metodología que debe emplearse.

En este estudio se analiza la contribución de la ecocardiografía Doppler durante el ejercicio en pacientes del sexo femenino portadoras de EM, con y sin comisurotomía quirúrgica previa, y se comparan los resultados con los de pacientes normales.

MATERIAL Y METODO

Sobre un total de 41 pacientes de sexo femenino, con EM de grado discreto a moderado[17,18], fueron seleccionadas 22 pacientes con estenosis pura, función ventricular normal, que no presentaban otras anormalidades asociadas. Se formaron dos grupos de 11 pacientes: Grupo Estenosis sin cirugía previa (edad 37,8 ± 12,4 años) y Grupo Comisurotomía con valvuloplastia quirúrgica previa (edad 39,2 ± 12,8 años). El tiempo de postoperatorio varió de 1 a 26 años, siendo la media de 8,1 años (± 7,1). Los resultados se compararon con 10 pacientes normales: Grupo Normal (edad 30 ± 10,9 años) y se presentan en la Tabla 1.

La evaluación ecocardiográfica fue realizada en condiciones basales y en forma continua durante todo el ejercicio, prolongándose hasta finalizar la etapa de recuperación.

Los exámenes se realizaron en camilla ergométrica, con las pacientes en decúbito, el tórax elevado en ángulo de 20° y todo el cuerpo en inclinación lateral izquierda de 20° con la cadera y el hombro apoyados en soportes apropiados.[5] El médico se colocaba a la izquierda de la paciente, sentado, operando el transductor en la paciente con la mano izquierda y apoyando el brazo izquierdo en un soporte regulable. El ejercicio físico fue realizado en forma continua, siguiendo el protocolo de Astrand modificado[19], iniciando sin carga y con incrementos pregresivos de 25W cada 3 minutos. La velocidad de pedaleo fue de 60 rotaciones por minuto aproximadamente.

Además de los criterios tradicionales para interrupción del ejercicio[19,20], se establecieron los siguientes: a) carga máxima de 100 Watt; b) gradiente medio igual o mayor que 26 mmHg.

La interrupción del ejercicio consistió en la reducción inmediata de la resistencia del cicloergómetro, manteniendo la actividad física con disminución gradual del ritmo hasta su detención 2 ó 3 minutos después.

La etapa de recuperación se prolongó hasta el retorno de los gradientes transvalvulares a los valores iniciales, independientemente del tiempo que fuera necesario. El tiempo de recuperación fue medido y analizado comparativamente.

La determinación del área valvular se realizó por el tiempo de presión media (PHT, *pressure half time*)[21-23] y por la ecuación de continuidad[24,25].

Para obtener parámetros más fidedignos y facilitar el análisis de la repercusión hemodinámica se calculó el flujo mitral por segundo corregido para la superficie corporal (SC) y posteriormente relacionado con el área valvular también corregida para la superficie corporal. De esta manera se obtuvo un índice de flujo en condiciones basales y en el pico del esfuerzo, expresado en ml/s/cm² de área/SC.

El gradiente medio mitral fue calculado en condiciones basales y, posteriormente, minuto a minuto durante el ejercicio y la etapa de recuperación.

En el análisis estadístico[26,27] se verificaron las relaciones entre las diferentes variables por medio de coeficientes de correlación lineal (r) y análisis de regresión[28-30]. Se efectuó el análisis de varianza para verificar si determinadas variables presentaban diferencias significativas entre los tres grupos de pacientes. Fueron aplicados el test F de Fisher y el test de comparaciones múltiples de Duncan[29,31]. La asociación entre variables en tests de asociación e independencia fue estudiada por el test de chi cuadrado de Karl Pearson y el test de Mantel Haenszel[26,30]. Se efectuó el análisis de varianza multivariado con covariables[26,32,33] con el objetivo de identificar aquellas variables que mejor se correlacionan con el grado de repercusión durante el ejercicio, cuáles son influenciables y cuáles son las determinantes o concomitantes de esta influencia.

RESULTADOS

La media de la *superficie corporal* fue de 1,54 m² (± 0,08) en el Grupo Estenosis, 1,63 m² (± 0,21) en el Grupo Comisurotomía y 1,62 m² (± 0,10) en los Normales.

El *área valvular en condiciones basales* en el grupo Estenosis tuvo una media de 1,4 cm² (± 0,3), con una amplitud de 1,0 a 2,0 cm²; en el Grupo Comisurotomía fue de 1,7 cm² (± 0,41), con una amplitud de 1,0 a 2,3 cm²; en el Grupo Normales fue de 3,9 cm² (± 0,5) , con una amplitud de 3,0 a 4,6 cm².

El *área valvular en el esfuerzo máximo* en el Grupo Estenosis tuvo una media de 1,5 cm² (± 0,3), con una amplitud de 1,0 a 2,0 cm²; en el Grupo Comisurotomía fue de 1,8 cm² (± 0,41), con una amplitud de

TABLA 1
RESULTADOS

	Grupo Estenosis	*Grupo Comisurotomía*	*Grupo Normal*
Area valvular basal (cm^2)	1,4 ± 0,3	1,7 ± 0,41	3,9 ± 0,5
Area en esfuerzo máximo	1,5 ± 0,3	1,8 ± 0,41	4,5 ± 0,3 $p < 0,01$
Porcentaje de aumento del área Amplitud	6,7 ± 10,8% 0,0 a 34%	7,0 ± 13% 0,0 a 30%	15 ± 12,4% $p < 0,05$ 0,0 a 35%
Porcentaje de pacientes que aumentaron el área	30%	34%	70%
Gradiente medio basal (mmHg)	8,9 ± 3	8,3 ± 3,3	0,9 ± 0,4 $p < 0,05$
Gradiente medio en esfuerzo máximo (mmHg)	23,2 ± 4,7	16,6 ± 7,2	4,0 ± 0,9 $p < 0,05$
Porcentaje de aumento gradiente medio (mmHg) Media	86 a 500% (189 ± 118,5)	50 a 270% (112 ± 170)	146 a 1.020% (112 ± 170)
Indice de flujo basal ($ml/s/cm^2$ área sc)	77,5 ± 14,5	68,8 ± 19,6	21,0 ± 3,9 $p < 0,01$
Indice de flujo en esfuerzo máximo	114,2 ± 16,4	87,7 ± 27,59	35,0 ± 4,8 $p < 0,05$
Tiempo de recuperación (min) Media	4 a 15 (8,4 ± 3,1)	4 a 21 (7,5 ± 4,9)	3 a 7 (4,8 ± 1,5) $p < 0,02$
CORRELACIONES			
Gradiente basal e índice de flujo basal	$r = 0,80$ $p < 0,01$	$r = 0,95$ $p < 0,01$	$r = 0,92$ $p < 0,01$
Gradiente máximo e índice de flujo máximo	$r = 0,75$ $p < 0,01$	$r = 0,94$ $p < 0,01$	$r = 0,22$ NS
Indice de flujo basal e índice de flujo máximo	$r = 0,74$ $p < 0,01$	$r = 0,87$ $p < 0,01$	$r = 0,74$ $p < 0,01$
Gradiente basal y área basal corregida	$r = 0,20$ NS	$r = -0,39$ NS	$r = -0,88$ $p < 0,01$
Gradiente máximo y gradiente basal	$r = 0,45$ NS	$r = 0,83$ $p < 0,01$	$r = -0,21$ NS
Gradiente máximo y área basal corregida sc	$r = -0,21$ NS	$r = -0,58$ $p < 0,10$	$r = 0,22$ NS
Gradiente máximo e índice de flujo basal	$r = 0,69$ $p < 0,02$	$r = 0,85$ $p < 0,01$	$r = -0,01$ NS
Tiempo de recuperación y gradiente basal	$r = 0,42$ NS	$r = 0,32$ NS	$r = -0,20$ NS
Tiempo de recuperación e índice de flujo basal	$r = 0,35$ NS	$r = 0,37$ NS	$r = -0,16$ NS
Tiempo de recuperación y área basal corregida	$r = 0,67$	$r = 0,41$ NS	$r = 0,30$ NS
Tiempo de recuperación y área de esfuerzo máximo corregida sc	$r = 0,71$	$r = 0,52$	$r = -0,15$ NS

1,0 a 2,3 cm^2; en el Grupo Normales fue de 4,5 cm^2 (± 0,3), con una amplitud de 4,0 a 5,0 cm^2.

El área valvular en condiciones basales, corregida para la superficie corporal, en el Grupo Estenosis tuvo una media de 0,88 cm^2/m^2 (± 0,2), con una amplitud de 0,64 a 1,25 cm^2/m^2; en el Grupo Comisurotomía fue de 1,02 cm^2/m^2 (± 0,3), con una amplitud de 0,63 a 1,49 cm^2/m^2; y en el Grupo Normales fue de 2,4 cm^2/m^2 (± 0,2), con un amplitud de 2,08 a 2,68 cm^2/m^2.

El *área valvular en el esfuerzo máximo, corregida para la superficie corporal*, en el Grupo Estenosis presentó una media de 0,95 cm^2/m^2 (± 0,2), con una amplitud de 0,65 a 1,25 cm^2/m^2; en el Grupo Comisurotomía fue de 1,09 cm^2/m^2 (± 0,3), con una amplitud de 0,63 a 1,60 cm^2/m^2; y en el Grupo Normales fue de 2,7 cm^2/m^2 (± 0,2), con una amplitud de 2,54 a 3,09 cm^2/m^2. El test F mostró diferencias significativas entre los tres grupos ($p < 0,00001$). El test de Duncan demostró que las personas normales tenían una relación área/superficie corporal significativamente mayor que los otros dos grupos ($p < 0,05$) y, a su vez, que el Grupo Comisurotomía tuvo una relación mayor que el Grupo Estenosis.

El *porcentaje de variación del área* en el Grupo Estenosis tuvo una media de 6,7% (± 10,8), con una amplitud del 0,0 al 30%; en el Grupo Comisurotomía fue del 7% (± 13), con una amplitud del 0,0 al 34%; en el Grupo Normales fue del 15% (± 12,4), con una amplitud del 0,0 al 35%. El porcentaje de variación del área valvular fue significativamente mayor en el Grupo Normales ($p < 0,05$). En el Grupo Comisurotomía el mayor aumento significó incrementar el área de 1,4 a 1,8 cm^2 y en el Grupo Estenosis, de 1,0 a 1,3 cm^2.

El *tiempo de ejercicio* en el Grupo Estenosis pre-

sentó una media de 8,9 min (± 3,4), con una amplitud de 4 a 15 min; en el Grupo Comisurotomía fue de 9 min (± 2,95), con una amplitud de 3 a 12 min; en el Grupo Normales fue de 13,6 min (±1,5), con una amplitud de 11 a 15 min. No existieron diferencias significativas entre las medias del tiempo de ejercicio de los Grupos Estenosis y Comisurotomía, siendo en ambos significativamente inferior al Grupo Normales ($p < 0,0006$).

El *tiempo de recuperación* en el Grupo Estenosis presentó una media de 9,5 min (± 3), con una amplitud de 5 a 15 min; en el Grupo Comisurotomía fue de 7,5 min (± 4,9), con una amplitud de 3 a 21 min; en el Grupo Normales fue de 4,8 min (± 1,5), con una amplitud de 3 a 7 min. El tiempo de recuperación es significativamente menor en el Grupo Normales ($p < 0,02$).

La *carga máxima* alcanzada en el Grupo Estenosis presentó una media de 52W (± 26), con una amplitud de 25 a 100W; en el Grupo Comisurotomía fue de 54,5W (± 27), con una amplitud de 0,0 a 75W; en el Grupo Normales fue de 92,5W (± 12,5), con una amplitud de 75 a 100W.

El *número de equivalentes metabólicos* (METS) en el Grupo Estenosis presentó una media de 4,9 METS (± 1,7), con una amplitud de 2,6 a 7,7; en el Grupo Comisurotomía fue de 4,6 METS (± 1,8), con una amplitud de 1,6 a 7,3; en el Grupo Normales fue de 7,8 METS (±0,9), con una amplitud de 6,7 a 8,7 METS. No existieron diferencias significativas entre las medias de los grupos Estenosis y Comisurotomía, siendo ambos significativamente inferiores al Grupo Normales ($p < 0,0001$).

El *índice de flujo mitral basal* (ml/cm² corregidos para SC) en el Grupo Estenosis presentó una media de 77,5 ml/cm² (±14,5), con una amplitud de 58,7 a 99,9 ml/cm2; en el Grupo Comisurotomía fue de 68,8 ml/cm² (±19,6), con una amplitud de 36,6 a 97,0 ml/cm²; y en el Grupo Normales fue de 21,0 ml/cm² (± 3,9), con una amplitud de 15,5 a 27,0 ml/cm². La media del índice de flujo mitral basal fue significativamente mayor en los grupos Comisurotomía y Estenosis ($p < 0,00001$), no existiendo diferencias significativas entre éstos.

El *índice de flujo mitral en el esfuerzo máximo* (ml/cm² corregidos para SC) en el Grupo Estenosis presentó una media de 109,9 ml/cm² (± 15,5), con una amplitud de 81,6 a 129,5 ml/cm²; en el Grupo Comisurotomía fue de 87,7 ml/cm² (± 27,59), con una amplitud de 54,1 a 144,0 ml/cm²; y en el Grupo Normales fue de 35,0 ml/cm² (± 4,8), con una amplitud de 24,8 a 41,7 ml/cm². La media del índice de flujo mitral en el esfuerzo máximo fue significativamente mayor en el Grupo Estenosis que en el Grupo Comisurotomía y, a su vez, mayor que en los normales ($p<0,05$).

El *gradiente medio basal* de la válvula mitral en el Grupo Estenosis presentó una media de 8,9 mmHg (± 3), con una amplitud de 4 a 14 mmHg; en el Grupo Comisurotomía fue de 8,3 mmHg (± 3,3), con una amplitud de 3 a 14 mmHg; y en el Grupo Normales fue de 0,9 mmHg (± 0,4), con una amplitud de 0,4 a 1,4 mmHg.

El gradiente medio en el esfuerzo máximo en el Grupo Estenosis presentó una media de 23,2 mmHg (± 4,7), con una amplitud de 16 a 32 mmHg; en el Grupo Comisurotomía fue de 16,6 mmHg (± 7,2), con una amplitud de 9 a 31 mmHg; y en el Grupo Normales fue de 4 mmHg (± 0,9), con una amplitud de 3,8 a 5,6 mmHg. La diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

El *porcentaje de aumento del gradiente medio* de la válvula mitral en el Grupo Estenosis presentó una media de 189% (± 119), con una amplitud del 86 al 500%; en el Grupo Comisurotomía fue de 112% (± 68), con una amplitud del 50 al 267%; y en el Grupo Normales fue de 485% (± 307), con una amplitud del 146 al 1.020%. En el Grupo Estenosis, el porcentaje de aumento del gradiente medio del 500% en una paciente significó que el gradiente medio basal de 4 mmHg aumentó a 24 mmHg. El área valvular basal de esta paciente fue de 1,0 cm² (0,9 cm²/m² superficie corporal). Al evaluarla durante el ejercicio, el área aumentó 14%.

El *tiempo de recuperación* en el Grupo Estenosis presentó una media de 9,5 min (± 3), con una amplitud de 5 a 15 min; en el Grupo Comisurotomía fue de 7,5 min (± 4,93), con una amplitud de 3 a 21 min; y en el Grupo Normales fue de 4,8 min (± 1,48), con una amplitud de 3 a 7 min.

El *análisis de las curvas del gradiente medio, en su progresión y regresión*, en los Grupo Estenosis y Comisurotomía evidenció un comportamiento que permitió la división en tres subgrupos de pacientes:

1) con gradiente menor o igual que 17 mmHg;

2) con gradiente mayor que 17 mmHg y tiempo de ejercicio mayor que 9 minutos;

3) con gradiente mayor que 17 mmHg y tiempo de ejercicio menor que 9 minutos.

Para análisis de estos subgrupos, los grupos Estenosis y Comisurotomía fueron considerados separadamente y también en conjunto, como constituyendo un único grupo. En ambas circunstancias se estudiaron en cada subgrupo las siguientes variables: a) área basal corregida; b) área de esfuerzo máximo corregida; c) índice de flujo basal; d) índice de flujo en el esfuerzo máximo; e) tiempo de recuperación; f) gradiente medio en el esfuerzo máximo.

En las variables consideradas no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los mismos subgrupos de los Grupos Estenosis y Comisu-

rotomía considerados en conjunto o separadamente, según se refiere a continuación:

La media del *área basal corregida* no presentó diferencias significativas en los tres subgrupos. La media del *área esfuerzo máximo corregida*, en el subgrupo 1 fue significativamente mayor que en los subgrupos 2 y 3; o sea, en estos pacientes el área aumentó significativamente durante el esfuerzo ($p < 0,05$). Considerados en conjunto los subgrupos Estenosis y Comisurotomía, los valores fueron los siguientes: subgrupo 1, aumento medio de 15,9% con amplitud de 0 a 34%; subgrupo 2, aumento medio de 2,2% con amplitud de 0 a 14%; y subgrupo 3, aumento medio de 0,3% con amplitud de 0 a 1%. El subgrupo 2 solamente tuvo pacientes del Grupo Estenosis.

La media del *índice de flujo basal* no presentó diferencias estadísticamente significativas en los subgrupos.

La media del *índice de flujo en el esfuerzo máximo* fue significativamente mayor en los subgrupos 2 y 3 con relación al subgrupo 1 ($p < 0,0001$).

La media del *tiempo de recuperación* no presentó diferencias estadísticamente significativas en los subgrupos. Sin embargo, los pacientes del subgrupo 1 tardaron en promedio 6,55 minutos para recuperarse, los del subgrupo 2 demoraron 10 minutos y los del subgrupo 3 necesitaron 9 minutos para recuperarse.

El *gradiente medio en el esfuerzo máximo* no presentó diferencias significativas entre los subgrupos equivalentes de los grupos Estenosis y Comisurotomía. Ya entre los subgrupos, las diferencias fueron significativas. En el subgrupo 3 del Grupo Estenosis, el promedio del gradiente medio en el esfuerzo máximo (26,8 mmHg [±4,6]) fue superior al subgrupo 2 (23,2 mmHg [± 2,2]) ($p < 0,05$).

DISCUSION

La técnica de examen en camilla ergométrica fue bien tolerada por las pacientes, permitiendo un buen acceso a las imágenes cardíacas y un adecuado registro del flujo con Doppler. Diversos autores demostraron que el área valvular mitral no es rígida, pudiendo aumentar durante el esfuerzo.[9,34,35] En este trabajo el aumento del área valvular mitral fue observado en el 70% de los pacientes normales y en el 27% de los pacientes de los grupos Estenosis y Comisurotomía. Estos datos evidencian la reducción de la elasticidad valvular en esta patología. En algunas pacientes el aumento del área fue acentuado, llegando hasta el 34%. Por este motivo puede no haber correlación entre las medidas de área en reposo y durante el ejercicio.

El índice de flujo es directamente proporcional al grado de estenosis, o sea que a mayor estenosis, mayor índice. El índice de flujo mostró mejor correlación con el grado de repercusión hemodinámica que el área basal o el gradiente medio basal cuando fueron analizados aisladamente. El índice de flujo en reposo de los grupos Estenosis y Comisurotomía fueron, respectivamente, 3,7 y 3,3 veces mayores que el índice del Grupo Normales. Mientras que durante el ejercicio el índice de flujo en el esfuerzo máximo de los grupos Estenosis y Comisurotomía fueron respectivamente 3,2 y 2,5 veces mayores que el índice del Grupo Normales. Durante el ejercicio, el grupo de pacientes operadas evidenció un comportamiento más benigno.

Los gradientes diastólicos de la válvula mitral se elevaron durante el ejercicio en forma significativa en todos los grupos. En el Grupo Normales, aún cuando la elevación llegó al 1.020% del valor basal, los valores se mantuvieron dentro de límites normales. En los grupos con valvulopatía, la elevación llegó al 500% del valor basal. En una paciente significó que el gradiente medio basal, de 4 mmHg, aumentó a 24 mmHg durante el ejercicio. El área valvular basal de esta paciente fue de 1,0 cm^2 (0,9 cm^2/m^2 SC), evidenciando por este criterio una estenosis acentuada, lo que no se correlacionaba con el bajo gradiente medio basal. Al evaluarla durante el ejercicio, el área aumentó 14% y aún así la repercusión hemodinámica demostró ser importante, confirmando la intensidad de la estenosis por los criterios de restricción del área valvular basal. Este es un ejemplo bien definido de cómo puede ser imprevisible la repercusión hemodinámica durante el ejercicio. Al mismo tiempo muestra en esta paciente una acentuada adaptación orgánica, desde que estaba restringida la actividad física.

Al analizar la curva de progresión del gradiente medio durante el ejercicio es posible extrapolar los valores para una carga mayor de esfuerzo y prever, con razonable confiabilidad, el gradiente que sería alcanzado. Con este procedimiento se puede estimar el nivel de esfuerzo máximo que podría realizar la paciente, sin alcanzar niveles críticos de gradientes.[37-39] El nivel de esfuerzo máximo posible expresa la reserva funcional y es el que indicaría verdaderamente la severidad de la estenosis, configurando un parámetro más importante que el nivel de gradiente alcanzado durante el examen. En el Grupo Estenosis, 8 pacientes (73%) alcanzaron niveles críticos de gradientes con una intensidad de esfuerzo menor o igual a 100W, y en el Grupo Comisurotomía, 3 pacientes (27%). La diferencia entre los grupos es significativa ($p < 0,05$), indicando que las pacientes operadas de esta serie presentan menor repercusión hemodinámica que las pacientes no operadas.

El tiempo de recuperación en el Grupo Norma-

les presentó una media de 4,8 min, con una amplitud de 3 a 7 min. En el Grupo Estenosis fue de 9,5 min, con una amplitud de 5 a 15 min. En el Grupo Comisurotomía fue de 7,5 min, con una amplitud de 3 a 21 min. El tiempo de recuperación puede ser considerado un índice del grado de adaptación pulmonar a esta patología, siendo influido por el grado de reducción del área valvular y por la distensibilidad miocárdica.[40,41] El tiempo de recuperación se correlaciona con la duración de la elevación de la presión pulmonar, uno de los parámetros más importantes para determinar la capacidad de ejercicio.[42] Valores de 8 a 10 minutos constituirían aumentos discretos, sugiriendo un compromiso leve de la circulación pulmonar. Valores superiores a 15 min serían indicativos de afectación importante de la circulación pulmonar. El tiempo de recuperación podría ser utilizado como uno de los criterios indicadores del momento ideal para el tratamiento intervencionista. Por ejemplo, fueron observadas pacientes con acentuada estenosis y excelente adaptación pulmonar en las cuales se podría diferir una cirugía, y otras en situación opuesta, con mala adaptación pulmonar, en estenosis que tendrían menor repercusión hemodinámica por los criterios de medida del área valvular o gradientes.[40,41]

La división de los grupos Estenosis y Comisurotomía en subgrupos, según el nivel de gradiente durante el ejercicio, y la duración del tiempo de recuperación, puso en evidencia varios aspectos importantes. En primer lugar, el área valvular y el índice de flujo en condiciones basales no presentaron diferencias significativas entre los subgrupos, por lo cual no fueron parámetros que permitiesen predecir el comportamiento hemodinámico en el esfuerzo. Por otro lado, el aumento del área valvular durante el ejercicio fue determinante de la repercusión hemodinámica, y pequeños aumentos del área fueron significativos. Por ejemplo, las pacientes que durante el ejercicio aumentaron el área una media de 15,9% tuvieron un comportamiento hemodinámico más benigno y se encuentran en el subgrupo 1. Las que aumentaron el área una media de 2,2% efectuaron el ejercicio por un período mayor de 9 min, presentaron acentuadas elevaciones de gradientes y se encuentran en el subgrupo 2. Las pacientes cuyas áreas aumentaron una media de 0,3%, lo que indica un grado mínimo de elasticidad valvular, presentaron una rápida elevación de los gradientes, interrumpiendo el esfuerzo en menos de 9 min, por lo cual se encuentran en el subgrupo 3. Las variaciones del índice de flujo durante el ejercicio se correlacionaron con la repercusión hemodinámica, siendo significativamente mayores en los subgrupos 2 y 3 con relación al subgrupo 1 ($p < 0,0001$). Es importante destacar que en el subgrupo 3 (con repercusión más importante) no hubo ninguna paciente del Grupo Comisurotomía, lo que indica que las pacientes operadas presentaron mayor grado de elasticidad valvular y mayor grado de aumento del área en el esfuerzo, aún cuando las diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas.

Aun cuando el tiempo de recuperación no haya mostrado diferencias significativas entre los subgrupos, las medias son representativas del grado de repercusión hemodinámica. En el subgrupo 1 la media fue de 6,6 min, en el subgrupo 2 fue de 10 min y en el subgrupo 3 fue de 9 min.

La repercusión hemodinámica durante el ejercicio fue influida principalmente por el aumento del área valvular y del débito cardíaco. Estas dos variables son independientes. Las pacientes que aumentaron el área tuvieron menor y más favorable repercusión hemodinámica que aquellas con área fija. Incluso pequeñas variaciones fueron importantes. No se encontraron indicadores que permitiesen prever cuáles serían las pacientes que aumentarían el área en el esfuerzo ni el grado en que esto ocurriría. De la misma forma, no fue posible predecir en qué grado aumentaría el débito cardíaco.[43] Estos aspectos tornaron imprevisible la repercusión hemodinámica en el ejercicio.

Algunas pacientes de los grupos examinados modificaron sus gradientes en forma rápida, tanto en el sentido de la elevación como de la regresión, con variaciones significativas en intervalos de un minuto. Considerando que las observaciones realizadas inmediatamente después de interrumpir el esfuerzo pueden demorar de 2 a 3 min para obtener registros adecuados con Doppler, se puede afirmar que la observación ecocardiográfica en forma continua durante el ejercicio es más confiable que la realizada en el postesfuerzo. En este último caso podría perderse el registro de valores significativamente elevados, subestimando el grado de repercusión hemodinámica.

CONCLUSIONES

La repercusión hemodinámica de la estenosis mitral responde a múltiples variables que se comportan como independientes. Las más importantes son las siguientes: área valvular inicial e incrementos de la misma durante el esfuerzo; débito cardíaco y su grado de aumento durante el esfuerzo; grado de adaptación pulmonar; variaciones de pre y postcarga de la frecuencia cardíaca y de la función ventricular sistólica y diastólica. Por estos motivos, cuando se trata de estenosis de grado discreto a moderado, algunas pacientes evidencian durante el esfuerzo algunas condiciones que son imprevisibles por los parámetros en reposo. La ecocardiografía Do-

ppler durante el ejercicio puede dilucidar estas influencias, orientando de manera segura la conducta terapéutica. Esta técnica estaría indicada siempre que haya discordancia entre la sintomatología del paciente, los hallazgos clínicos y el examen ecocardiográfico realizado en reposo.

SUMMARY

EXERCISE ECHO-DOPPLER IN THE EVALUATION OF PATIENTS WITH MITRAL STENOSIS

This study was designed to determine the contribution of exercise Doppler echocardiography in the evaluation of patients with mitral stenosis.

Forty one female patients with mild to moderate mitral stenosis have been evaluated at rest, during exercise and post-exercise; twenty two of those were chosen because they did not have any other abnormality.

The patients ere divided in two groups: one group had not previous surgery (SGr); the other group had underwent mitral commissurotomy (CGr). Results were compared to a group of 10 normal individuals (NGr).

An exercise-induced increase of mitral valve area was found in 36% of patients of SGr; 27% of CGr, and 80% of NGr. In SGr basal flow index was 77.5 ml/cm² (± 14.5); in CGr, 68.6 ml/cm² (± 19.6); and in NGr, 21.0 ml/cm² (± 3.9). Flow index was the must important determinant of hemodynamic significance in all groups. The increase of mean gradient was significant in all groups ($p < 0.001$). Recovering time in SGr was 8.4 min (±3.1); in CGr 7.5 min (± 4.9); and in NGr 4.8 min (± 1.5). Recovering time showed to be an index of pulmonar adaptation.

It became evident that hemodynamic relevance of mitral stenosis is a result of multiple factors, such as: basal valvular area and its increasing during exercise, heart rate variations, cardiac output, pulmonary adaptation, ventricular function, preload and afterload. Because the modifications of this variables cannot be predicted under resting conditions, the evaluations by Exercise Doppler showed to be useful. It is formally indicated when is no concordance between Doppler echocardiographic findings at rest and clinic or symptomatologic data.

Bibliografía

1. Pape L: Pathogenesis and etiology of valvular heart disease. *En*: Dalen J, Alpert J (eds): Valvular heart disease. Boston-Toronto, Little, Brown and Co, 1987, 2nd ed, pp 22.
2. Marzo KP, Herrmann HC, Mancini DM: Effect of balloon mitral valvuloplasty on exercise capacity, ventilation and skeletalmuscle oxygenation. J Am Coll Cardiol 1995: 21: 856-865.
3. Oakley CM: Management of valvular stenosis. Curr Pin Cardiol 1995; 10: 117-123.
4. Barlow CW, Long JEH, Brown LG y col: Exercise capacity and skeletal muscle structure and function before and after balloon mitral valvuloplasty. Am J Cardiol 1995; 76: 684-688.
5. Schiller NB: Exercise Doppler echocardiography in valvular and noncoronary myocardial disease. Learning Center Highlights. J Am Coll Cardiol Set 1994.
6. Morcerf F: Ecocardiografía uni-bidimensional transesofágica e Doppler. Río de Janeiro. Revinter, 1996, pp 274.
7. Palacio S, Olmos A, Peres O y col: Resistencia a la fatiga de los músculos inspiratorios en pacientes con estenosis mitral severa. Rev Med Chile 1995; 121: 5-10.
8. Nishimura RA, Rihal CS, Tajik J y col: Accurate measurement of the transmitral gradient in patients with mitral stenosis: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 152.
9. Cohen SA, Aupetit JF, Dahan M y col: Peak oxygen uptake during exercise in mitral stenosis with sinus rhythm or atrial fibrillation: lack of correlation with valve area. Study in 70 patients. Eur Heart J 1994; 15: 37-44.
10. Lezo S, Medina P, Hernandes E y col: Gradiente transmitral de esfuerzo: viejos conceptos, nuevas tecnologías. Rev Esp Cardiol 1995; 46: 160-167.
11. Leavitt J, Coats MH, Falk RH: Effects of exercise on transmitral gradient and pulmonary artery pressure in patients with mitral stenosis or a prosthetic mitral valve: a Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 1520-1526.
12. Araújo WB, Araujo PP, Moll JN: Ecocardiografía de esforço. Eco Rev Bras Ecocard 1991; 4: 33-50.
13. Sagar KW, Wann LS, Paulson WJH y col: Role of exercise Doppler echocardiography in isolated mitral stenosis. Chest 1987; 92: 27-30.
14. Voelker W, Jacksch R, Dittmann H y col: Validation of continuous-wave Doppler measurements of mitral valve gradients during exercise: a simultaneous Doppler-catheter study. Eur Heart J 1989;10:737-746.
15. Bach DS: Stress echocardiography for evaluation of hemodynamics: valvular heart disease, prosthetic valve function and pulmonary hypertension. Prog Cardiovasc Dis 1997; 39: 543-554.
16. Decena BF 3rd, Tischler MD: Stress echocardiography in valvular heart disease. Cardiol Clin 1999; 17: 555-572.
17. Schlant RC: Estenose mitral. *En*: Hurst JW (ed): O coração, arterias e veias. Río de Janeiro, Koogan, 198, pp 1002.
18. Aloan L: Hemodinâmica e angiocardiografia. Saõ Paulo, Livraria Atheneu, 1982, pp 91-249.
19. Marcondes GD: Ergometría. Bases de reabilitação cardiovascular. Rio de Janeiro, Cultura Médica, 198, pp 55-90.
20. Mastrocolla LE: Ergometria. São Paulo, Biosintetica, 1992, pp 12-58.
21. Libanoff AJ, Rodbard S: Atrioventricular pressure half time. Measure of mitral valve orifice area. Circulation 1968; 38: 144-150.
22. Knutsen KM, Bae EA, Sivertssen E y col: Doppler ultrasound in mitral stenosis. Assessment of pressure gradient and atrioventricular pressure half time. Acta Med Scand 1982; 211: 433-436.
23. Meisner JS, Keren G, Pajaro OE y col: Atrial contribution to ventricular filling in mitral stenosis. Circulation 1991; 84: 1469-1480.
24. Goldberg SJ, Allen HD, Marx GR y col: Valve area computation from Doppler. *En*: Doppler echocardiography. Philadelphia, Lea & Febiger, 1988, pp 293-301.
25. Prezioso HA, Cianciulli TF, Lax JA y col: Doppler cardíaco. II Valvulopatías. *En*: Bertolasi C, Ramos AO (eds): Cardiología actual I. Buenos Aires, Intermédica, 1992, pp 20-27.
26. Bazerque P, Tessler J: Método y técnicas de la investigación clínica. Buenos Aires, Ediciones Toray Argentina SACI, 1982, pp 1-351.

27. Juri H, Palma JA: Principios de bioestadística. Rev Fed Arg Cardiol 1992; 21: 381-389.
28. Fonseca JS, Martins GA, Tolego GL: Estadística aplicada. São Paulo, Editora Atlas SA, 1991, pp 11-140.
29. Toledo GL, Ovalle I: Estatística básica. São Paulo, Editora Atlas SA, 1992, pp 227-454.
30. Soumis E: Bioestatística. Editora McGraw-Hill do Brasil, Barueri SP, 1979, pp 67-168.
31. Glantz SA: Primer of Biostatistics. New York, McGraw-Hill Inc, 1992, pp 110-154.
32. Winer: Statistical principles in experimental design. New York, McGraw-Hill Inc, 1971.
33. Kendall MG: A course in multivariate analysis. London, Charles Griffin and Co, 1968.
34. Moro E, Vletter WB, Pop G y col: Exercise Doppler echocardiography in patients with pure mitral stenosis. G Ital Cardiol 1989; 19: 477-482.
35. Voelker W, Berner A, Regele B y col: Effect of exercise on valvular resistance in patients with mitral stenosis. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 777-782.
36. Gomez AM, Mora MCB, Borau FA y col: Valor del Doppler de esfuerzo para el diagnóstico de la estenosis mitral severa. Rev Esp Cardiol 1997; 50: 98-104.
37. Gorlin R, Haynes FW, Goodale WT y col: Studies of the circulatory dynamics in mitral stenosis. Am Heart J 1951; 1: 30-45.
38. Gorlin R, Gorlin SG: Hydraulic formula for calculation of the area of stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. Am Heart J 1951; 41: 1-29.
39. West JB, Mathieu-Costelo O: Stress failure of pulmonary capillaries: role in lung and heart disease. Lancet 1992; 340: 762-767.
40. Schwammenthal E, Vered Z, Agranat O y col: Impact of atrioventricular compliance on pulmonary artery pressure in mitral stenosis: an exercise echocardiographic study. Circulation 2000; 102: 2378-2384.
41. Messner-Pellenc P, Ximenes C, Leclercq F y col: Exercise tolerance in patients with mitral stenosis before and after acute percutaneous mitral valvuloplasty. Role of lung diffusing capacity limitation? Eur Heart J 1996; 17: 595-605.
42. Song JK, Kang DH, Lee CW y col: Factors determining the exercise capacity in mitral stenosis. Am J Cardiol 1996; 78: 1060-1062.
43. Rigolin VH, Higgenbotham MB, Robiolio PA y col: Effect of inadequate cardiac output reserve on exercise tolerance in patients with moderate mitral stenosis. Am J Cardiol 1997; 80: 236-240.

Hace falta buscar una sola cosa, para encontrar muchas.
CESARE PAVESE

¿Por qué se atonta el miocardio?

NESTOR GUSTAVO PEREZ

El atontamiento miocárdico es una disfunción mecánica postisquémica que se caracteriza por una disminución de la respuesta al Ca^{2+} de los miofilamentos como consecuencia de la degradación parcial de la proteína contráctil troponina I (TnI). La ausencia de necrosis hace que el atontamiento sea un fenómeno plenamente reversible aunque la disfunción contráctil puede persistir por varias horas o aún días. El aumento de la producción de especies reactivas del O_2 y la sobrecarga de Ca^{2+} durante el período de isquemia y reperfusión han sido las dos hipótesis más importantes que han tratado de explicar dicha disfunción. Sin embargo, en la actualidad existen cada vez más evidencias de que estas dos hipótesis no se excluyen entre sí sino que podrían formar parte de un mismo proceso fisiopatológico. La interrupción del flujo coronario conduce a la caída del pH intracelular (pH_i) lo cual activa al intercambiador Na^+/H^+ (NHE); esto lleva a un aumento de la concentración intracelular de Na^+ ($[Na^+]_i$) y al consecuente aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$) a través del intercambiador Na^+/Ca^{2+} (NCX). Por otra parte, el estrés oxidativo también puede conducir a la sobrecarga de Ca^{2+} siendo ésta, a su vez, un potente estímulo para la producción de más radicales libres, redundando en una suerte de retroalimentación positiva. El NHE es activado todavía más durante la reperfusión temprana al restablecerse el pH extracelular, lo cual conduce a un aumento todavía mayor de la $[Ca^{2+}]_i$. El Ca^{2+} citosólico aumentado provoca la activación de las proteasas, entre las que se destaca la calpaína I que, atacando el aparato contráctil, conducirá a la degradación de la TnI y la consecuente disminución de la respuesta al Ca^{2+} de los miofilamentos. Es interesante destacar la existencia de un mecanismo endógeno de protección contra la injuria por isquemia y reperfusión que ha sido llamado preacondicionamiento isquémico (PI), cuyos efectos beneficiosos han sido probados no sólo contra el infarto sino también contra el atontamiento.

Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 311-317

Características generales del corazón atontado

Cuando el corazón es sometido a un período breve pero severo de isquemia (no superior a 20 minutos) seguido de reperfusión, se evidencia una forma aguda de insuficiencia cardíaca que se conoce como atontamiento miocárdico, el cual se manifiesta a pesar de la ausencia de daño celular irreversible[1]. Un ejemplo clínico de atontamiento lo constituye la lenta recuperación de la función de bomba luego de la revascularización coronaria[2-4].

La isquemia induce una serie de alteraciones intra y extracelulares entre las cuales se destacan la declinación de los sustratos energéticos intracelulares (ATP y fosfocreatina) con aumentos de Pi, aumentos de la $[Na^+]_i$ y de la $[Ca^{2+}]_i$ y generación de radicales libres del oxígeno (especies altamente reactivas), disminución del pHi y del pH extracelular y aumento del K^+ extracelular.

Existe consenso acerca de que la depresión de la contractilidad que caracteriza al atontamiento se debe a una disminución de la respuesta al Ca^{2+} de los miofilamentos.[5-8] En relación con las probables causas de esta disfunción, existen dos grandes hipótesis: 1) la de la formación de radicales libres del O_2; 2) la de la sobrecarga transitoria de Ca^{2+}. Actualmente estas dos hipótesis no parecen ser mutuamente excluyentes sino que parecen representar distintas etapas dentro de la misma cascada de eventos fisiopatológicos. Se ha sugerido que la sobrecarga de Ca^{2+} activaría proteínas proteolíticas

Miembro de la Carrera del Investigador Científico del CONICET.

Dirección postal: Centro de Investigaciones Cardiovasculares. Facultad de Ciencias Médicas de La Plata (UNLP). 60 y 120. (1900) La Plata. Buenos Aires. Argentina.

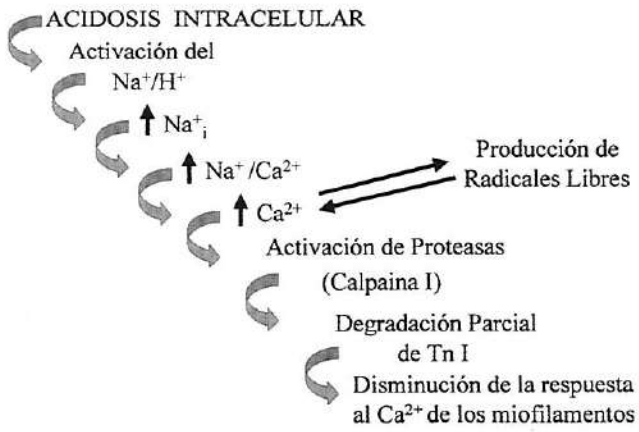


Figura 1. Secuencia de eventos que conducen a la disfunción contráctil característica del atontamiento.

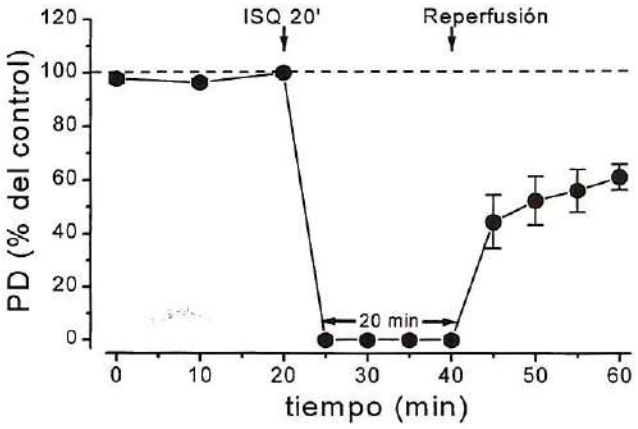


Figura 2. Promedio de la presión desarrollada por el ventrículo izquierdo (PD) en 5 corazones de rata sometidos a un período de isquemia de 20 min seguido por 20 min de reperfusión. Se observa claramente que la contractilidad está muy por debajo del nivel control al cabo de los 20 min de reperfusión, evidenciando el atontamiento de estos corazones. PD se expresó como porcentaje del control preisquémico. ISQ: isquemia. (Modificada de Pérez y col: Cardiovasc Res 1999; 42: 636-643.)

activables por Ca^{2+} (calpaínas) que llevarían a la degradación parcial y selectiva del aparato contráctil y a la consecuente disfunción ventricular.[9] En conexión con este hallazgo resulta interesante destacar la existencia de una sorprendente correlación entre el tiempo requerido para la resíntesis de las proteínas dañadas y el tiempo de recuperación de la contractilidad en el miocardio atontado. Por otra parte, la formación de radicales libres del O_2 durante el período de isquemia-reperfusión puede conducir (y/o potenciar) a la sobrecarga de Ca^{2+}, o tener un efecto dañino directo sobre la maquinaria contráctil, determinando una caída de la respuesta al Ca^{2+} de las miofibrillas (por ejemplo, por oxidación de grupos tioles). De todos modos, cualquiera sea la ruta que conduzca al daño, las evidencias experimentales parecen indicar que la lesión de los miofilamentos debería ser caracterizada como una "injuria por reperfusión" ya que los corazones isquémicos no reperfundidos no mostraron proteólisis de las proteínas contráctiles.[9]

La demostración de que la $[Na+]_i$ aumenta durante la isquemia[10-12] ha proporcionado una base racional para justificar la sobrecarga de Ca^{2+}.[13] Para entender por qué aumenta la $[Na+]_i$, por qué se produce la sobrecarga de Ca^{2+} y por ende, por qué se atonta el miocardio, es necesario revisar con cierto detalle la cadena de eventos que se suceden durante la isquemia y la reperfusión, los cuales se resumen en la Figura 1.

La interrupción del flujo coronario provoca una disminución del pH_i debido a que la célula es forzada a realizar un metabolismo anaeróbico que conduce a una acumulación de H^+ intracelular. La caída del pH_i provoca la activación de mecanismos alcalinizantes tendientes a recuperar el pH normal, en especial el NHE. Este mecanismo que intercambia H^+ intracelular por Na^+ extracelular es activado intracelularmente por H^+ e inhibido extracelularmente por el mismo, de modo que en isquemia la acidosis intracelular lo activa pero la ausencia de flujo coronario hace acumular en el espacio extracelular los H^+ que el NHE expulsa, lo cual inhibe finalmente al intercambiador.[14] Durante la isquemia, la actividad del NHE determina una acumulación de Na^+ intracelular cuya magnitud dependerá de su grado de activación. Este aumento de la $[Na^+]_i$ activa la bomba Na^+/K^+ ATPasa que expulsa Na^+ consumiendo ATP. Este consumo de ATP fuerza aún más el metabolismo anaeróbico, generando una mayor acidosis intracelular que no se podrá corregir debido a la inhibición que pesa sobre el NHE. Por otro lado, cuando la isquemia progresa en el tiempo y el ATP disminuye, la bomba Na^+/K^+ ATPasa cesa su función y contribuye a mantener aumentada la $[Na^+]_i$.

La restauración del flujo coronario lava del espacio extracelular el exceso de H^+ acumulado durante la isquemia y elimina la inhibición que pesaba sobre el NHE. Dado que el pH_i todavía continúa muy bajo, el NHE pasa de la inactividad (por la inhibición extracelular) a la hiperactividad para corregir la acidosis intracelular, lo cual contribuye a incrementar aún más la $[Na^+]_i$. El grado de aumento de la $[Na^+]_i$ dependerá del balance entre el grado de activación del NHE y de la actividad de la bomba Na^+/K^+ ATPasa (contraponiéndose al aumento) que a esta altura ha recuperado plenamente su función debido a que el ATP ha retornado a su nivel normal. El aumento de la $[Na^+]_i$ lleva a la sobrecarga de Ca^{2+} a través del NCX porque altera el balan-

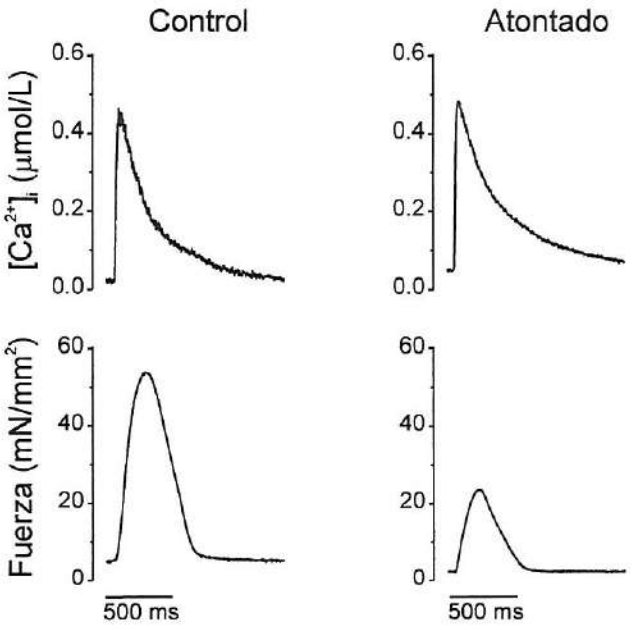


Figura 3. *Transients* de Ca^{2+} y fuerza contráctil en músculos aislados de un corazón normal (control) y uno atontado. Se observa claramente que, a pesar de que los *transients* son iguales, la fuerza es significativamente menor en el músculo atontado, lo cual hace sospechar que existe una disminución de la respuesta al Ca^{2+} de los miofilamentos. (Modificada de Pérez y col: Cardiovasc Res 1999; 42: 636-643.)

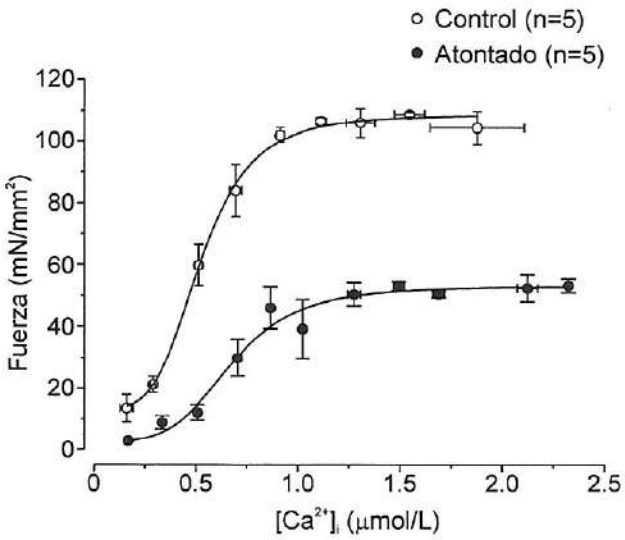


Figura 4. Promedio de activaciones tetánicas en músculos de control y atontados obtenidas a diferentes concentraciones extracelulares de Ca^{2+}. Para construir las curvas cada valor se obtuvo promediando la totalidad de los puntos que caían dentro de un rango de concentración de Ca^{2+} de 250 nmoles/L (es decir, 0-249 nmoles/L, 250-499 nmoles/L, etc.). La línea continua corresponde al mejor ajuste de cada grupo de puntos a una ecuación de Hill. El desplazamiento hacia la derecha de la curva de los músculos atontados revela una disminución de la sensiblidad al Ca^{2+} de los miofilamentos, que se acompaña de una menor capacidad de desarrollar fuerza máxima (es decir, la que se obtiene a concentraciones saturantes de Ca^{2+}). (Modificada de Pérez y col: Cardiovasc Res 1999; 42: 636-643.)

ce termodinámico del intercambiador (determinado por el gradiente electroquímico, el pH y los niveles de ATP), lo cual conduce al aumento de $[Ca^{2+}]_i$. Este aumento puede deberse simplemente a una reducción de la expulsión de Ca^{2+} por el NCX (modo directo del NCX) o también por un aumento de la entrada de Ca^{2+} por el intercambiador (modo inverso del NCX). Los experimentos hechos en ratones transfénicos que sobreexpresan el NCX aportan evidencias de que sería el modo inverso del NCX el responsable de la sobrecarga de Ca^{2+}.[15] También se demostró recientemente que en otras condiciones en las cuales la $[Na^+]_i$ está aumentada, el modo inverso del NCX es el responsable del ingreso de Ca^{2+} a la célula.[16] Por otro lado, es interesante destacar que la prevención de la sobrecarga de Na^+_i protege la función contráctil postisquémica.[17-21]

La generación de radicales libres del O_2 puede potenciar la sobrecarga de Ca^{2+} siendo ésta, a su vez, un potente estímulo para la producción de más radicales libres y generando un mecanismo de retroalimentación positiva. Como ya se dijo, la sobrecarga de Ca^{2+} podría producir el atontamiento a través de la proteólisis del aparato contráctil por la activación de proteasas activables por Ca^{2+} como las calpaínas.[9]

Evidencias experimentales de atontamiento miocárdico

¿Cómo se manifiesta el atontamiento?

Afortunadamente, el atontamiento puede reproducirse experimentalmente en el laboratorio, por lo cual se ha podido obtener una gran cantidad de información acerca del mismo mediante precisos experimentos. Un modelo de atontamiento miocárdico usado comúnmente consiste en someter corazones aislados a períodos de isquemia no superiores a los 20 minutos (para no provocar necrosis) seguidos de reperfusión. La Figura 2 muestra el promedio de la presión isovolúmica desarrollada por el ventrículo izquierdo (PD) en función del tiempo, en 5 corazones de rata perfundidos y sometidos a un período de isquemia de 20 min seguido de igual tiempo de reperfusión. La PD se expresa como porcentaje del control preisquémico. Se puede observar que durante la isquemia el corazón cesa su actividad contráctil rápidamente y que durante la reperfusión arranca con una PD muy inferior a la de control y, al cabo de 20 min de reperfusión, si bien se ha recuperado bastante, queda muy por debajo del valor preisquémico (-40% debajo) evidenciando su estado atontado. Es importante recordar que

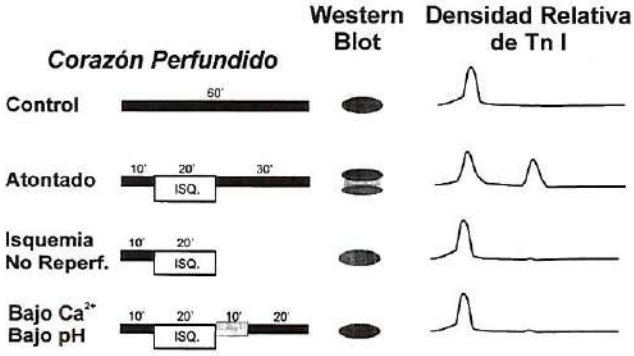


Figura 5. Degradación parcial de la proteína regulatoria de la contractilidad troponina I (TnI) luego de un período de isquemia y reperfusión. En la columna de la izquierda se muestra el protocolo experimental para corazones control, para aquellos en los que se provocó el atontamiento, para los corazones que no se reperfundieron y para los que fueron reperfundidos durante los primeros 10 min con solución de bajo pH y bajo Ca^{2+}. En la columna central se muestra un esquema representativo de la manera en que aparecen las bandas correspondientes a TnI cuando se las identifica mediante anticuerpos específicos en un Western Blot, observándose una banda única de TnI en el control y dos (degradación parcial) en el atontado, como así también la ausencia de degradación cuando no hubo reperfusión y cuando se reperfundió tempranamente con solución de bajo pH y bajo Ca^{2+}. La columna de la derecha muestra la densidad relativa de las bandas de TnI.

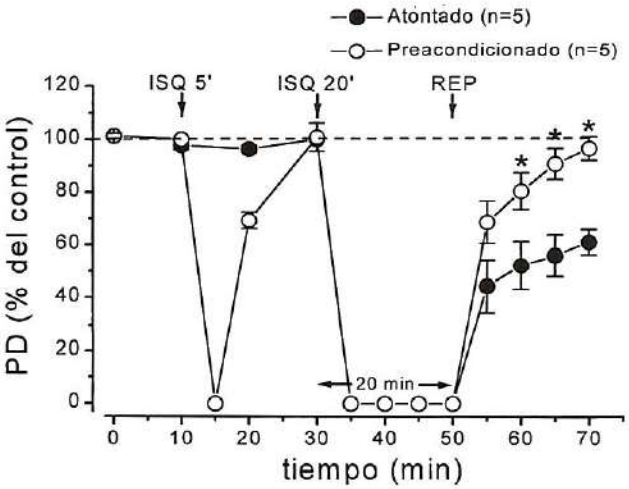


Figura 6. Protección de la función ventricular mediante preacondicionamiento isquémico. El gráfico muestra el promedio de la presión desarrollada por el ventrículo izquierdo (PD) en corazones preacondicionados (símbolos vacíos), habiéndose incluido, para una mejor comparación, los datos de los corazones atontados (símbolos llenos) de la Figura 2. En este caso, un ciclo corto único (preacondicionante) de isquemia-reperfusión antes de la isquemia prolongada fue capaz de brindar un alto grado de protección al miocardio, como queda evidenciado en el retorno pleno de la función ventricular al nivel del control preisquémico al cabo de los 20 min de reperfusión. La PD se expresa como porcentaje del control preisquémico. ISQ: isquemia. REP: reperfusión. *: p = 0,05 entre grupos. (Modificada de Pérez y col: Cardiovasc Res 1999; 42: 636-643.)

el atontamiento es un fenómeno reversible de modo que, si pudiéramos seguir la actividad de estos corazones por un tiempo prolongado, seguramente se observaría un paulatino retorno hacia la contractilidad control, aunque este proceso pueda llevar horas o aún días. Un interrogante que surge aquí es cómo estar seguros que se trata de atontamiento y no de una lesión irreversible. En este sentido, los experimentos hechos en nuestro laboratorio han demostrado que un período de 20 minutos de isquemia no provoca necrosis.[22]

¿Cuáles pueden ser las causas de la hipofunción de un corazón atontado?

Un corazón hipofuncional podría ser el reflejo de una menor disponibilidad de Ca^{2+} durante cada contracción o de una menor respuesta al Ca^{2+} de los miofilamentos, ya sea esta última por un corrimiento hacia la derecha de la relación pCa-fuerza (es decir, que se requiera mayor [Ca^{2+}] para obtener igual magnitud de fuerza), por una disminución de la capacidad del corazón para desarrollar fuerza máxima o por ambas combinadas. En los siguientes párrafos analizaremos estas posibilidades.

La Figura 3 muestra el *transient* de Ca^{2+} intracelular y la fuerza resultante en músculos aislados de un corazón control y de uno atontado. Se observa claramente que, pese a que los *transients* son similares, la fuerza desarrollada es significativamente menor en el atontado. Este simple resultado permite emitir, por lo menos, dos conclusiones muy importantes: 1) descartar que la causa de la disfunción sea una menor disponibilidad de Ca^{2+} durante la contracción; 2) nos da razones para pensar que la causa de la disfunción es una menor respuesta al Ca^{2+} de los miofilamentos. El análisis de la relación Ca-fuerza mediante activaciones tetánicas confirma lo anterior, como puede observarse en la Figura 4 en la cual se aprecia claramente un corrimiento hacia la derecha en la relación Ca^{2+}-fuerza en los corazones atontados y una menor capacidad para desarrollar fuerza máxima.

¿Existen cambios subcelulares que pueden explicar la disminución de la respuesta de los miofilamentos al Ca^{2+}?

Como ya se expresó, se ha propuesto que la injuria por isquemia-reperfusión estaría relacionada con una sobrecarga transitoria de Ca^{2+} citosólico, lo cual podría activar enzimas proteolíticas (calpasas) que actuarían digiriendo a las proteínas del aparato contráctil. En tal sentido un reciente trabajo ha demostrado que en el atontamiento se produce la degradación parcial de la TnI (proteína reguladora de la contractilidad).[9] En ese trabajo, la

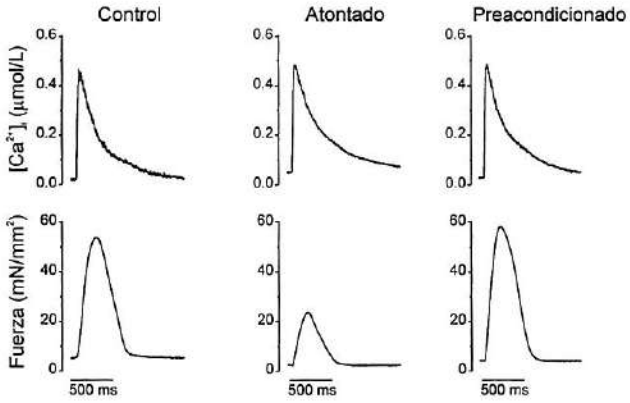


Figura 7. Gráfico comparativo de los *transients* de Ca^{2+} y de la fuerza contráctil en músculos aislados de un corazón normal (control), de uno atontado y de uno preacondicionado. Se puede apreciar que para *transients* de Ca^{2+} similares en cada una de las condiciones experimentales, la fuerza contráctil está disminuida en el músculo atontado y normal en el preacondicionado. Este resultado permite suponer que el preacondicionamiento isquémico evitó la caída de la respuesta al Ca^{2+} de los miofilamentos que se da en el atontamiento. (Modificada de Pérez y col: Cardiovasc Res 1999; 42: 636-643.)

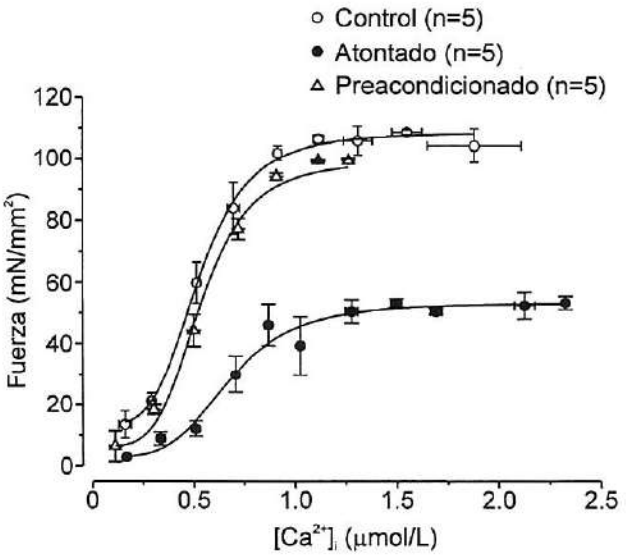


Figura 8. Promedio de activaciones tetánicas en músculos preacondicionados en comparación con las obtenidas en los músculos controles y los atontados (que ya se mostraron en la Figura 4). También aquí (como en la Figura 4 cada valor de cada curva se obtuvo promediando la totalidad de los puntos que caían dentro de un rango de concentración de Ca^{2+} de 250 nmoles/L (es decir, 0-249 nmoles/L, 250-499 nmoles/L, etc.) y la línea continua corresponde al mejor ajuste de cada grupo de puntos a una ecuación de Hill. Se observa claramente que las curvas de los músculos controles y preacondicionados son casi indistinguibles, lo cual permite concluir que el preacondicionamiento isquémico protege al miocardio de la disminución de la respuesta al Ca^{2+} de los miofilamentos característica del atontamiento. (Modificada de Pérez y col: Cardiovasc Res 1999; 42: 636-643.)

TnI fue identificada mediante el uso de anticuerpos específicos, hallándose una banda única en los corazones control (correspondiente a esta proteína en estado nativo) y una banda doble (indicativa de la degradación parcial de la TnI) en los corazones sometidos a isquemia y reperfusión. La Figura 5 muestra un esquema representativo de este importante hallazgo. En ese mismo trabajo se demostró que el daño se produce durante la reperfusión porque los corazones que no fueron reperfundidos luego de la isquemia no mostraron degradación de la TnI. Por otra parte, y en favor de la sobrecarga de Ca^{2+} como disparador del atontamiento, los autores demostraron que la reperfusión temprana (durante ~10 minutos) con bajo Ca^{2+} y bajo pH previene la degradación de la TnI. También demostraron que la enzima responsable de la degradación de la TnI sería la calpaína I ya que su inhibición específica previene la degradación. Apoyando estos resultados otros trabajos han demostrado que la reperfusión con calpastatina, un inhibidor de la calpaína, y con otros inhibidores de proteasas, protegen al miocardio del atontamiento.[25-25] Por otra parte, experimentos realizados en animales transgénicos que poseen una alteración de la TnI igual a la hallada en los corazones atontados, se comportan como corazones atontados.[26] Por último, se encontró proteólisis de la TnI en el miocardio de pacientes sometidos a cirugía de *bypass* coronario por enfermedad isquémica, proteólisis que, en algunos casos, se detectó incluso antes de la cirugía.[26]

¿Existe algún mecanismo endógeno de protección contra el atontamiento?

Resulta muy interesante la existencia de un mecanismo endógeno de protección contra el daño producido por isquemia y reperfusión que fue descripto en 1986[27] y es conocido como *preacondicionamiento isquémico* (PI). Aunque parezca paradójico, se basa en el hecho de que uno o más ciclos cortos de isquemia-reperfusión confieren protección contra una nueva isquemia de mayor duración. Sin embargo, si bien se acepta que el PI protege contra el infarto, es controvertido si protege contra el atontamiento.[28-32]

Los resultados obtenidos en nuestro laboratorio por Mosca y colaboradores[20,33] como así también en experimentos recientes[34] hechos en colaboración con la Universidad "Johns Hopkins" (USA) indicarían que el PI protege contra el atontamiento. Algunos de estos resultados se presentan en los siguientes párrafos.

La sorprendente protección de la función ventricular que confiere el PI se puede observar en la Figura 6 que muestra el promedio de PD en corazones atontados y en corazones preacondicionados de rata. En este caso, un único ciclo preacondicionante

de isquemia-reperfusión permitió que la función ventricular se recupere plenamente al cabo de los 20 minutos de reperfusión. Los experimentos hechos en músculos aislados de corazones control, atontados y preacondicionados, muestran claramente que, para igual magnitud del *transient* de Ca^{2+}, la fuerza está disminuida en el corazón atontado y normal en el preacondicionado (Figura 7), lo cual es un indicio de que el PI previene la disminución de la respuesta al Ca^{2+} de los miofilamentos característica del atontamiento. El estudio de la relación Ca^{2+}-fuerza mediante activaciones tetánicas permite corroborar esta aseveración, como se aprecia en la Figura 8 donde se puede observar claramente que las curvas obtenidas en los corazones control y en los preacondicionados son prácticamente indiferenciables. De acuerdo con estos datos parecería lógico suponer que el PI debería prevenir la degradación de la TnI, aunque esto no ha sido demostrado todavía. Por otra parte, los resultados mostrados aquí, aunque destacan la preservación de la función del aparato contráctil como evidencia de protección contra el atontamiento, no aclaran cuál es el mecanismo de protección que probablemente se vincule con una disminución de la sobrecarga de Ca^{2+}, con la preservación de los niveles de ATP y con el aumento de la defensa antioxidante contra la injuria por reperfusión, como ya ha sido propuesto.[35]

SUMMARY

WHY MYOCARDIUM STUNS?

Myocardial stunning is a postischemic mechanical dysfunction that is characterized by a decreased myofilament Ca^{2+} responsiveness, as a consequence of the partial degradation of the contractile protein troponin I (TnI). The absence of necrosis makes the stunning a fully reversible phenomenon, although the contractile dysfunction may persist for hours or even days. There are two main hypotheses to explain the dysfunction of the stunning: 1) increased producton of oxygen-derived free radicals, and 2) transient calcium overload. However, there is growing evidence that these two hypotheses are not mutually exclusive and are likely to represent different facets of the same pathophysiological cascade. The interruption of the coronary flow promotes a fall in the intracellular pH that activates the Na^+/H^+ exchanger (NHE). The NHE activation increases the intracellular Na+ concentration and determines the increase of the intracellular Ca^{2+} concentration (Ca^{2+}_i) through the Na^+/Ca^{2+} exchanger. On the other hand, the oxidative stress can also lead to Ca^{2+} overload, being calcium overload a potent stimulus to increase free radicals production, developing a positive feedback. The NHE is further activated during the early reperfusion, when extracellular pH normalizes, determining a further increase in Ca^{2+}_i. The augmented Ca^{2+}_i activates intracellular proteases, mainly calpain I, which will damage the contractile apparatus of the myocytes by partially degrading TnI with the consequent decrease in the myofilament Ca^{2+} responsiveness. Interestingly, there is an endogenous mechanism that protects the heart against the ischemic and reperfusion injury that has been called ischemic preconditioning (IP). The beneficial effects of IP has been proved not only against infarction but also against stunning.

Bibliografía

1. Braunwald E, Kloner MD: The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. Circulation 1982; 66: 1146-1149.
2. Czer L, Hamer A, Murphy F y col: Transient hemodynamic dysfunction after myocardial revascularization. J Thorac Cardiovasc 1983; 86: 226-234.
3. Mangano DT: Biventricular function after myocardial revascularization in humans: deterioration and recovery patterns during the first 24 hours. Anesthesiology 1985; 62: 571-577.
4. Luu M, Stevenson L, Brunken RC y col: Delayed recovery of revascularized myocardium after referral for cardiac transplantation. Am J Cardiol 1990; 13: 1415-1418.
5. Kusuoka H, Porterfield JK, Weismann HF y col: Pathophysiology and pathogenesis of stunned myocardium: depressed Ca^{2+} activation of contraction as a consequence of reperfusion-induced cellular calcium overload in ferret hearts. J Clin Invest 1987; 79: 950-961.
6. Carroza JP Jr, Bentivenga LA, Williams CP y col: Decreased myofilament responsiveness in myocardial stunning follows transient calcium overload during ischemia and reperfusion. Circ Res 1992; 71: 1334-1340.
7. Hofmann PA, Miller WP, Moss RL: Altered calcium sensitivity of isometric tension in myocyte-sized preparations of porcine postischemic stunned myocardium. Circ Res 1993; 72: 50-56.
8. Gao WD, Atar D, Backx PH y col: Relationship between intracellular calcium and contractile force in stunned myocardium: direct evidence for decreased myofilament Ca^{2+} responsiveness and altered diastolic function in intact ventricular muscle. Circ Res 1995; 76: 1036-1048.
9. Gao WD, Atar D, Liu Y y col: Role of troponin I proteolysis in the pathogenesis of stunned myocardium. Circ Res 1997; 80: 393-399.
10. Hearse DJ: Stunning: a radical review. Cardiovasc Drugs Ther 1991; 5: 853-876.
11. Imahashi K, Kusuoka H, Hashimoto K y col: Intracellular sodium accumulation during ischemia as the substrate for reperfusion injury. Circ Res 1999; 84: 1401-1406.
12. Pike MM, Kitakaze M, Marbán E: ^{23}Na-NMR measurement of intracellular sodium in intact perfused ferret hearts during ischemia and reperfusion. Am J Physiol 1990; 259: H1767-H1773.
13. Tani M, Neely J: Role of intracellular Na^+ in Ca^{2+} overload and depressed recovery of ventricular function of reperfused ischemic hearts: possible involvement of H^+-Na^+ and Na^+-Ca^{2+}. Circ Res 19489; 65: 1045-1056.
14. Lazdunski M, Frelin C, Vigne P: The sodium/hydrogen exchange system in cardiac cells: its biochemical and pharmacological properties and its role in regulating internal concentrations of sodium and internal pH. J Mol Cell Cardiol

1985; 17: 1029-1042.
15. Cross H, Lu L, Steenbergen C y col: Overexpression of the cardiac Na^+/Ca^{2+} exchanger increases susceptibility to ischemia/reperfusion injury in male, but not in female transgenic mice. Circ Res 1998; 83: 1215-1223.
16. Satoh H, Ginsburg KS, Qing K y col: KB-R7943 block of Ca^{2+} influx via Na^+/Ca^{2+} exchange does not alter twitches or glycoside inotropic but prevents Ca^{2+} overload in rat ventricular myocytes. Circulation 2000; 101; 1441-1446.
17. Gumina RJ, Buerger E, Eickmeier C y col: Inhibition of the Na^+/H^+ exchanger confers greater cardioprotection against 90 minutes of myocardial ischemia than ischemic preconditioning in dogs. Circulation 1999; 98: 2519-2526.
18. Gumina RJ, Mizumura T, Beier N y col: A new sodium/hydrogen exchange inhibitor, EMD 85131, limits infarct size in dog when administered before or after coronary artery occlusion. J Pharmacol Exp Ther 19948; 286: 175-183.
19. Ladilov Y, Haffner S, Balser-Scafer M y col: Cardioprotective effects of KB-R7943: a novel inhibitor of the reverse mode of Na^+/Ca^{2+} exchanger. Am J Physiol 1999; 276: H1868-H1876.
20. Mosca SM, Cingolani HE: Comparison of the protective effects of ischemic preconditioning and the Na^+/H^+ exchanger blockade. Naunym-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2000; 362: 7-13.
21. Yamamoto S, Matsui K, Kitano M y col: SM-20550, a new Na^+/H^+ exchange inhibitor and its cardioprotective effect in ischemia/reperfused isolated rat hearts by preventing Ca^{2+}-overload. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35: 855-862.
22. Mosca SM, Gelpi RJ, Milei J y col: Is stunning prevented by ischemic preconditioning? Mol Cel Biochem 1998; 186: 125-129.
23. Gao W, Liu Y, Marbán E: Mechanism of decreased myofilament Ca^{2+} responsiveness in stunned rat ventricular myocardium: relative roles of soluble cytosolic factors versus structural alterations. Circ Res 1996; 78: 455-465.
24. Matsumura Y, Saeki E, Inoue M y col: Protective effects of the protease inhibitor leupeptin against myocardial stunning. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22: 135-142.
25. Urthaler F, Wolkowicz PE, Digerness SB y col: MDL-28170, membrane-permeant calpain inhibitor, attenuates stunning and PKC epsilon proteolysis in reperfused ferret hearts. Cardiovasc Res 1997; 35: 60-67.
26. Murphy AM, Kogler H, Georgakopoulos J y col: Transgenic mouse model of stunned myocardium. Science 2000; 287: 488-491.
27. Murry C, Jennings R, Reimer K: Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986; 74: 1124-1136.
28. Ovize M, Przyklenk K, Hale S y col: Preconditioning does not attenuate myocardial stunning. Circulation 1992; 85: 2247-2254.
29. Asimakis GK, Inners-McBride K, Medellin G y col: Ischemic preconditioning attenuates acidosis and post-ischemic dysfunction in isolated rat heart. Am J Physiol 1992; 263: H887-H894.
30. Sandhu R, Diaz RJ, Wilson GJ: Comparison of ischaemic preconditioning in blood and buffer perfused isolated rat models. Cardiovasc Res 1993; 27: 602-607.
31. Cave AC, Collis CS, Downey JM y col: Improved functional recovery by ischaemic preconditioning is not mediated by adenosine in the globally ischaemic, isolated rat heart. Cardiovasc Res 1993; 27: 663-668.
32. Cave AC: Preconditioning induced protection against post-ischaemic contractile dysfunction: characteristics and mechanisms. J Moll Cell Cardiol 1995; 27: 969-979.
33. Mosca SM, Salas MA, Portiansky EL y col: Early ischemic preconditioning protects against infarct and myocardial stunning in isolated rat heart. Exp Clin Cardiol 1999; 4: 43-48.
34. Pérez NG, Marbán E, Cingolani HE: Preservation of myofilament calcium responsiveness underlies protection against myocardial stunning by ischemic preconditioning. Cardiovasc Res 1999; 42: 636-643.
35. Steeves G, Singh N, Singal PK: Preconditioning and antioxidant defense against reperfusion injury. *En*: Cellular, biochemical, and molecular aspects of reperfusion injury. Annals of the New York Academy of Sciences, 1994, Vol.723: 116-127.

No esperen el Juicio Final; se celebra todos los días.

ALBERT CAMUS

2do Congreso Virtual de Cardiología

Congreso Internacional de Cardiología por Internet

en homenaje al Dr. René Favaloro

Organizado por la
Federación Argentina de Cardiología

del 1 de setiembre al
30 de noviembre de 2001

INSCRIPCION
A partir del 1 de noviembre de 2000

www.fac.org.ar/scvc

PRESENTACION DE TEMAS LIBRES
a partir del 1 de febrero de 2001

scvc@fac.org.ar

Secretaría del Congreso
Mendoza 909 - Rosario - Argentina - TeleFax 54-341-4484525
e-mail: scvc@fac.org.ar

2º CONGRESO VIRTUAL DE CARDIOLOGÍA

INFORMACION GENERAL

El Segundo Congreso Virtual de Cardiología organizado por la Federación Argentina de Cardiología se llevará a cabo del 1 de setiembre al 30 de noviembre del 2001, y se realizará en homenaje al Dr. René Favaloro.

Los idiomas oficiales serán el español, inglés y portugués.

Al Congreso Virtual se accederá mediante una simple conexión a Internet.- con adaptaciones a cada actividad, en general los relatos se expondrán en página web, las opiniones y preguntas se enviarán por correo electrónico y se harán discusiones en tiempo real mediante Chat.- Los principales eventos, contarán también con modernos recursos multimedia.

Es decir, se seguirá la metodología empleada en el Primer Congreso Virtual de Cardiología realizado desde noviembre de 1999 a marzo del 2000

Una vez finalizado el Congreso, todo lo tratado quedará expuesto en pagina web y se editará en CD, como se hizo en el Congreso anterior.

La inscripción es gratuita y no se necesita tener una cuenta de correo electrónico, pues con una misma dirección de e-mail pueden inscribirse un número ilimitado de interesados (médicos, bioquímicos, técnicos, enfermeras, estudiantes de medicina, etc.)

Desde ya, todos los que participaron del Congreso anterior, permanecen inscriptos, es decir que se comienza la organización de este Segundo Congreso Virtual de Cardiología con 7574 inscriptos de 95 países del mundo.

Quienes no se hayan inscripto en el Congreso anterior podrán hacerlo :

1.- Llenando la ficha correspondiente que oportunamente se pondrá en esta pagina web

2.- Por mail a scvc@arnet.com.ar o

3.- Por Fax al número 54-341- 4484525 enviando los datos requeridos en la ficha de la pagina web **a partir del 1 de noviembre del 2000.-**

ACTIVIDADES CIENTÍFICAS

- Conferencias de miembros del Comité de Honor
- Conferencias de Invitados especiales
- Simposios de Entidades Invitadas
- Cursos
- Ateneos
- Temas libres
- Sesiones de chat on line
- Foros de discusión (mailing list)

TEMARIO PRELIMINAR

Arritmias y marcapasos
Cardiología Intervencionista
Cardiología Nuclear
Cardiología Pediátrica
Cardiopatía Isquémica
Cirugía Cardiovascular
Ecocardiografía
Educación en Cardiología
Enfermedades vasculares extracardíacas
Epidemiología y Prevención
Cardiologia del Deporte
Hipertensión Arterial
Insuficiencia Cardíaca
Investigación básica
Miocardiopatías
Stroke
Valvulopatías

SIMPOSIOS ESPECIALES

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD - OMS-WHO

Aspectos Preventivos en: Hipertensión
Cardiopatía isquémica
Fiebre Reumática

FUNDACION INTERAMERICANA DEL CORAZON

Lucha antitabáquica
Prevención en la mujer
Resucitación cardiopulmonar
Prevención cardiovascular en jóvenes

Terapia de resincronización biventricular en la insuficiencia cardíaca. Reporte del primer caso en el Nordeste argentino

ALEJANDRO VENTURA*, GUSTAVO RUFFINO*, EDUARDO FERRO*, REYNALDO PASCUZZI*, WALTER TAUA*, EDGARDO KAPLINSKY†

La terapia de resincronización biventricular se recomienda en pacientes portadores de insuficiencia cardíaca sintomática con ritmo sinusal, bloqueo completo de rama izquierda y una duración del QRS > 150 milisegundos, como un promisorio recurso para casos refractarios. En este artículo reportamos el primer implante de un resincronizador biventricular en la región nordeste de la Argentina y describimos la técnica del implante. El paciente, de sexo masculino y 79 años de edad, era portador de una insuficiencia cardíaca en etapa terminal y un bloqueo completo de rama izquierda. El efecto inicial de la terapia fue una importante disminución del grado de regurgitación mitral y de la duración del QRS. La clase funcional mejoró de manera significativa y en la actualidad el paciente está asintomático.

Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 320-324

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es una condición clínica que afecta aproximadamente al 2% de la población adulta en los países occidentales[1]. En los últimos años, la incorporación al tratamiento médico de fármacos como la espironolactona[2] o los betabloqueantes[3] ha condicionado una significativa reducción de la mortalidad. Sin embargo, en los casos severamente refractarios el trasplante cardíaco continúa siendo la única opción terapéutica segura, aunque lamentablemente limitada por el acotado número de donantes[4].

La resincronización biventricular se ha convertido en una promisoria alternativa terapéutica frente a la insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento médico y asociada con trastornos de la conducción[5-7]. Los mejores resultados se obtuvieron en pacientes portadores de ritmo sinusal y bloqueo completo de rama izquierda (BCRI), con una duración del complejo QRS > 150 milisegundos.[8]

Presentamos el caso de la primera resincronización biventricular realizada en el nordeste argentino, aplicada a un paciente portador de una severa insuficiencia cardíaca y bloqueo completo de rama izquierda.

* CORDIS. Instituto del Corazón. Resistencia, Chaco.
† Fundación Favaloro, División Trasplantes. Buenos Aires.
Dirección postal: Alejandro Ventura. CORDIS. Instituto del Corazón. Pellegrini 673. 3500 Resistencia. Chaco. Argentina.
e-mail: aleventura@arnet.com.ar

CASO CLINICO

Paciente masculino de 79 años, portador de una miocardiopatía dilatada de origen hipertensivo. En los 6 meses previos al implante había desarrollado disnea progresiva, hasta llegar a clase funcional III-IV (NYHA), y registraba 3 internaciones en los 3 meses previos, a pesar de un tratamiento médico optimizado con digoxina, furosemida, espironolactona, enalapril, nitritos y carvedilol.

Su electrocardiograma basal evidenciaba ritmo sinusal con una frecuencia cardíaca de alrededor de 60 latidos por minuto, signos de sobrecarga auricular izquierda, bloqueo AV de primer grado (intervalo PR: 240 milisegundos) y bloqueo completo de rama izquierda (QRS: 180 milisegundos) con un eje a -30° (Figura 1a).

La radiografía de tórax reveló cardiomegalia severa (relación cardiotorácica de 0,70) e hilios pulmonares congestivos.

La investigación ecocardiográfica documentó una severa hipocinesia biventricular con dilatación de las 4 cavidades e insuficiencia mitral moderada (III/IV). Las medidas obtenidas fueron las siguientes: VI: 77/66 mm; fracción de eyección ventricular

izquierda (calculada por el método de Simpson): 15%; Dp/Dt (calculada por el jet de insuficiencia mitral): 300 mmHg/seg; VTI (velocidad sistólica en el tracto de salida del VI): 5,18 cm; septum: 12 mm; pared posterior: 11 mm; aurícula izquierda: 42 mm; aorta: 34 mm (Figuras 2a, 3a y 3c). Llamaba especialmente la atención una marcada discoordinación septum/pared lateral del ventrículo izquierdo.

La cinecoronariografía evidenció arterias angiográficamente normales.

Técnica del implante

El 12 de octubre de 2000 se implantó al paciente un resincronizador biventricular CONTAK TR (Guidant). El procedimiento se efectuó en la sala de hemodinamia, con el paciente en ayunas bajo sedación con benzodiazepinas. En los días previos se había obtenido el mejor estado de compensación posible para contar con la máxima estabilidad hemodinámica. Luego de la asepsia correspondiente, la preparación del campo quirúrgico y la anestesia local, se punzó y se accedió a la vena subclavia derecha.

En primer lugar fue emplazado el electrodo del seno coronario EASYTRAK (Guidant), utilizando para ello un catéter guía preformado de 8 Fr. con punta atraumática (Guide catheter). Este último es provisto por el sistema y permitió la localización del ostium del seno coronario utilizando pequeñas cantidades de contraste inyectado. Con el catéter guía en posición se procedió a desplazar, a lo largo del mismo, un catéter balón oclusor, hasta sobrepasar unos 5 cm al ostium. Luego se infló el balón (aproximadamente 3 cm^3 de aire) y se realizó una venografía del seno coronario cuya imagen, en distintas posiciones oblicuas, fue adquirida y congelada en un monitor complementario para su uso referencial posterior. Luego se retiró el balón, procediéndose a introducir el electrodo EASYTRAK que fue montado antes sobre una cuerda guía de 0,014 pulgadas (Guide swire). El electrodo EASYTRAK permite el sensado/estimulación unipolar transvenosa del ventrículo izquierdo, es liberador crónico de esteroides (acetato de dexametasona), posee un diámetro externo de 6 Fr. y un conector de tipo LV-1. El electrodo permite el paso, en toda su extensión, de la cuerda guía de manera que los movimientos, desplazamientos y posicionamiento a través de la anatomía del seno coronario se ven facilitados. Por otra parte, este sistema *over the wire* torna más accesible una eventual recolocación del electrodo en caso de caída del mismo a la aurícula derecha. En nuestro caso, el EASYTRAK fue ubicado sin inconvenientes en la región media de la cara lateral del ventrículo izquierdo (zona preferencial para la estimulación), utilizando como referencia las imágenes adquiridas previamente. El electrodo tiene una punta roma de silicona y el anclaje está permitido por 2 aletas laterales, también de silicona.

Los parámetros de implante fueron los siguientes: umbral de estimulación = 1,5 volt; impedancia = 650 ohms; onda R = 14 milivoltios. Una vez en posición se retiró la cuerda guía y se introdujo una cuerda de terminación no traspasante de 0,032 pulgadas y de mayor rigidez (*Finishing wire*). Esta permite darle estabilidad al EASYTRAK durante el implante de los electrodos en el ventrículo y la aurícula derecha, que fueron emplazados en ese orden y en forma convencional. La duración total del procedimiento fue de 90 minutos y no se registraron complicaciones.

Evolución

Desde el implante hasta la fecha el paciente experimentó una mejoría progresiva, fundamentalmente a expensas de su clase funcional y la tolerancia al esfuerzo. En la actualidad está asintomático y no ha padecido nuevas internaciones. Los efectos inmediatos postprocedimiento fueron una reducción importante en la duración del complejo QRS (150 milisegundos) (Figura 1b) y la desaparición casi total de la insuficiencia mitral.

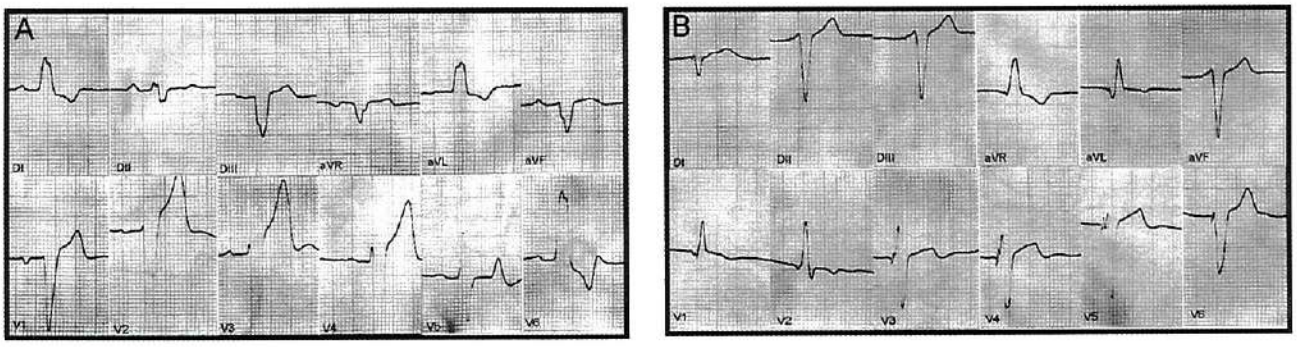


Figura 1. A: Electrocardiograma preimplante de resincronizador. B: postimplante.

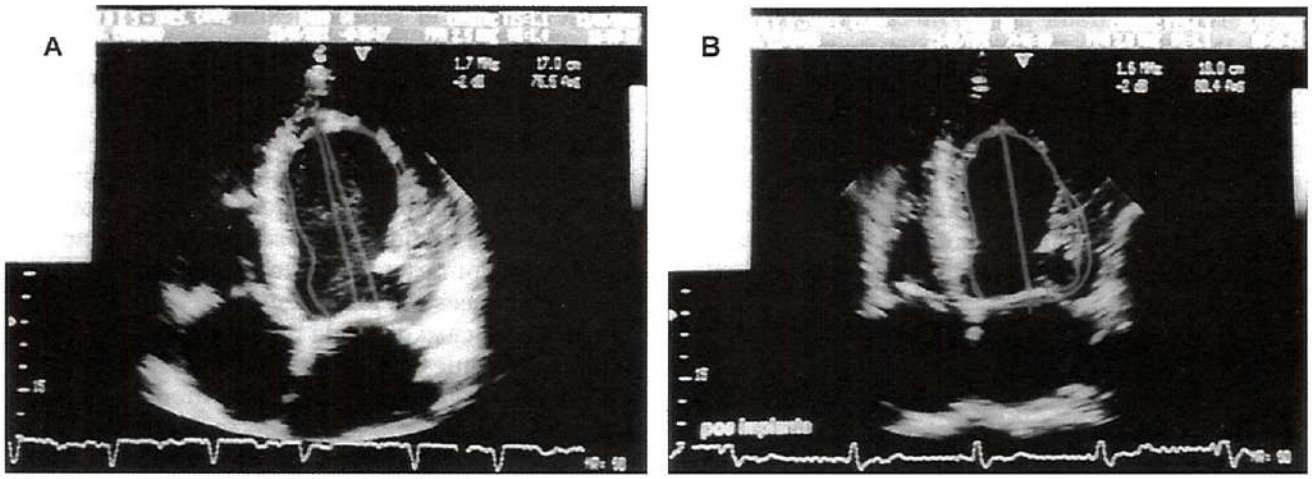


Figura 2. Fracción de eyección de ventrículo izquierdo por método de Simpson. **A:** imagen en cuatro cámaras apical en sístole, preimplante de resincronizador, en la cual se observa FE = 15% y la presencia de autocontraste en el ventrículo izquierdo. **B:** imagen en cuatro cámaras apical en sístole postimplante donde se evidencia FE = 30%, desaparición del autocontraste y mayor engrosamiento septal.

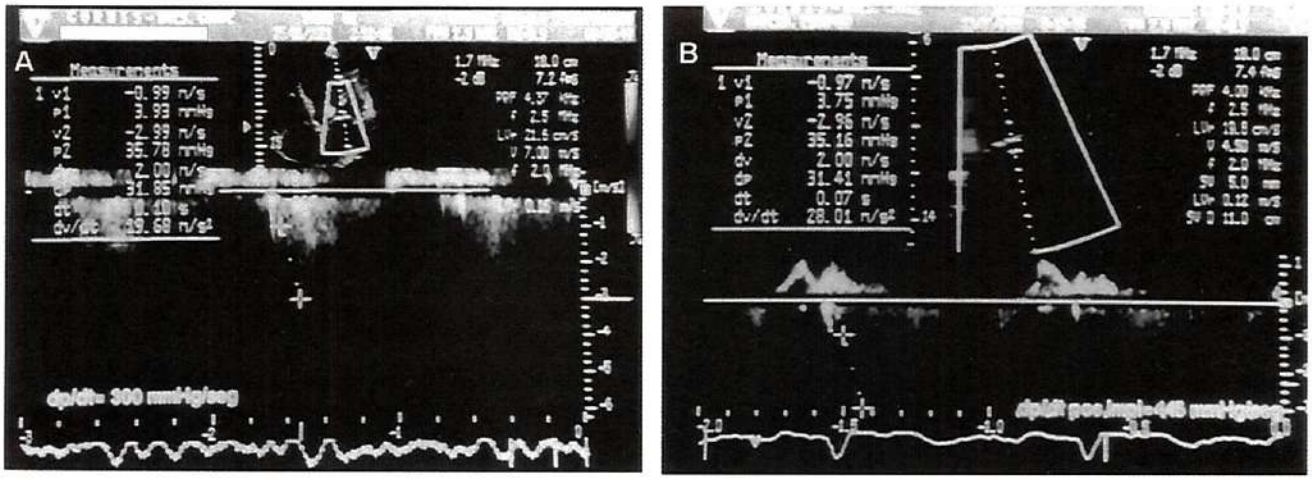


Figura 3 A y B. Parámetros hemodinámicos de función sistólica del ventrículo izquierdo calculados por eco-Doppler. **A:** Dp/Dt calculada por jet de insuficiencia mitral preimplante: 300 mmHg/seg. **B:** Dp/Dt postimplante: 445 mmHg/seg.

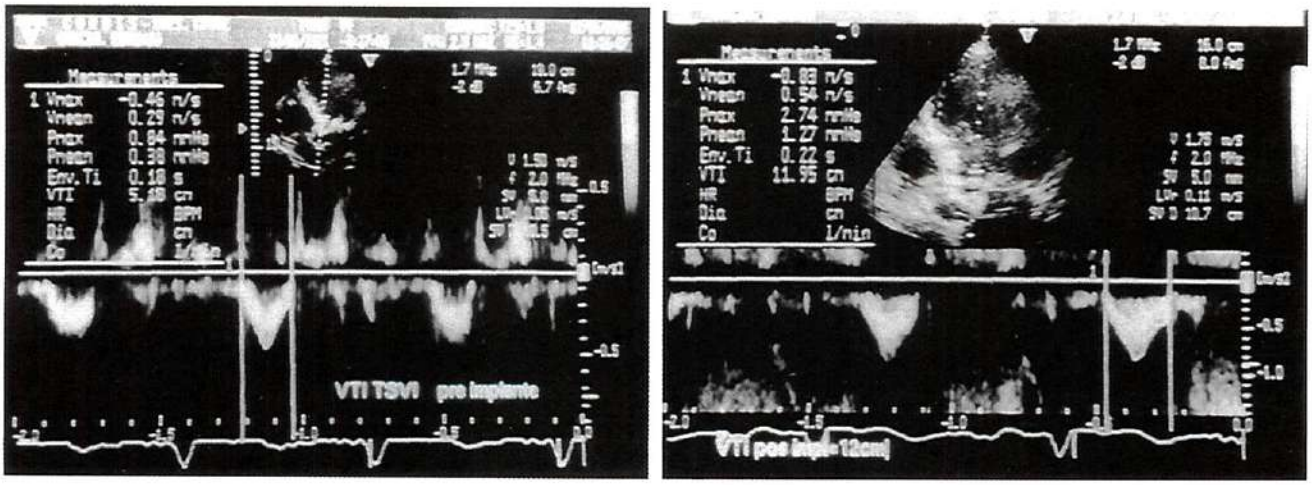


Figura 3 C y D. Determinación de VTI preimplante: 5,18 cm. **D:** VTI postimplante: 11,95 cm.

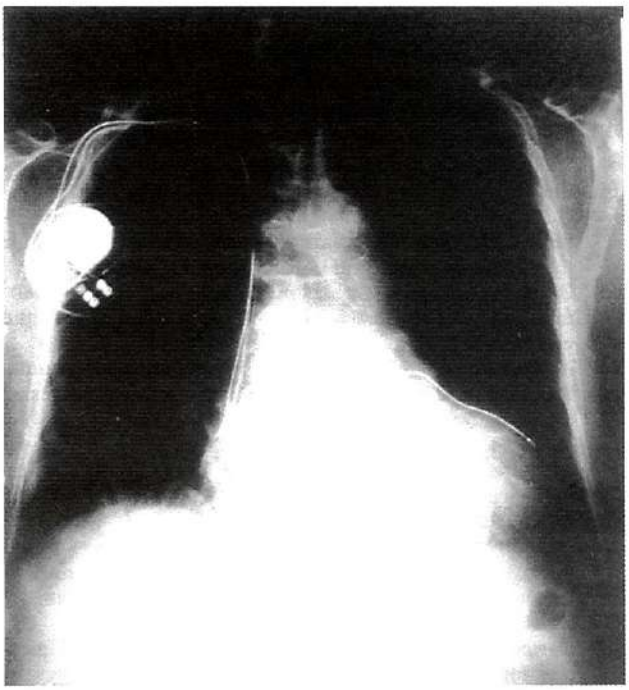


Figura 4. Telerradiografía de tórax de frente postimplante.

Sus valores ecocardiográficos actuales son: VI: 71/61 mm; fracción de eyección ventricular izquierda: 30%; Dp/Dt: 445 mmHg/seg; VTI: 11,95 cm; insuficiencia mitral: II/IV (Figuras 2b, 3b y 3d). Por otra parte se debe destacar la mejor sincronía septum/pared lateral del ventrículo izquierdo. La Rx de tórax muestra la ubicación adecuada de los catéteres intracavitarios y la reducción de la cardiomegalia (relación cardiotorácica: 0,60) (Figura 4).

DISCUSION

Los trastornos de conducción afectan negativamente la función miocárdica. Es así que la demorada y patológica activación ventricular, presente en pacientes portadores de bloqueo completo de rama izquierda (BCRI), ha demostrado ser responsable, entre otras cosas, de:[9-11]

1. Alteraciones regionales de la relación carga/tensión parietal.
2. Empeoramiento de la insuficiencia mitral.
3. Acortamiento del llenado ventricular.
4. Deterioro de la función global sistólica del ventrículo izquierdo, principalmente vinculada con la pérdida de la mecánica y de la sincronía septal.

Parecería que la terapia de resincronización biventricular restaura el patrón de activación electromecánico del ventrículo izquierdo[12] y su llenado diastólico[13] y mejora, a la vez, la sincronía interventricular[14]. Inicialmente, el acceso al ventrículo izquierdo requirió del emplazamiento de un electrodo epicárdico[7] mediante toracotomía. Con el advenimiento de un acceso transvenoso utilizando el seno coronario, el procedimiento se simplificó significativamente.[15] Más recientemente, la introducción del sistema EASYTRAK, incorporando tecnología proveniente de la cardiología intervencionista, ha tornado aún más sencilla la maniobrabilidad dentro del seno coronario.[16]

La mayor parte de la experiencia clínica realizada hasta ahora proviene de estudios no controlados[5,7,17,18] y de un único primer estudio randomizado: el PATH-CHF Study[19,20]. Los datos obtenidos hasta el momento permitieron documentar beneficios hemodinámicos agudos y el mejoramiento de la función ventricular, la clase funcional, la tolerancia al esfuerzo y los índices de calidad de vida.[5-7,17,18,20] El predictor más importante de respuesta a la terapia (base de la selección de los posibles candidatos) es una duración del complejo QRS superior a 150 milisegundos en el contexto del bloqueo completo de la rama izquierda.[8]

Nuestro paciente reunió los criterios de refractariedad de la insuficiencia cardíaca y de asincronía electromecánica, lo cual nos impulsó a considerar a la resincronización biventricular como una opción terapéutica potencialmente beneficiosa. En función del resultado obtenido hasta ahora, estimamos aplicable este método frente a casos similares, debiendo ponerse énfasis en una adecuada selección del paciente.

SUMMARY

BIVENTRICULAR RESYNCHRONIZATION THERAPY IN HEART FAILURE. REPORT OF THE FIRST CASE IN NORTHEAST ARGENTINA

Biventricular resynchronization therapy is recommended in symptomatic heart failure patients with normal sinus rhythm, left bundle-branch block, and a QRS width of > 150 milliseconds, as a promising resource for refractory cases. We report the first implant of a biventricular resynchronization device in the northeast region of Argentina. The patient was a 79 years old man with an end stage dilated cardiomyopathy and a left bundle branch block. The initial effect of the therapy was a significant diminution of the mitral regurgitation grade and the QRS duration. The functional class improved importantly, permitting an asymptomatic status at the present. The implant technique is described.

Bibliografía

1. Kannel WB: Epidemiology of heart failure. Am Heart J 1991; 121: 951-957.
2. Pitt B, Zannad F, Remme WJ y col: The effect of spironolactone on morbidity ad mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341: 709-717.

3. CIBIS II Investigators, Committees: The cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIC II): a randomized trial. Lancet 1999; 353: 9-15.
4. Hosepund JD, Bennett LE, Keck BM y col: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Seventeenth Official Report 2000. J Heart Lung Transplant 2000; 19: 909-931.
5. Bakker P, Meijburg H, de Jonge N y col: Beneficial effects of biventricular pacing in congestive heart failure. Pace 1994; 17: 820 (Abstract).
6. Sacon LA, Natterson PD, DeLurgio DB y col: Biventricular pacing may provide inotropic support in refractory heart failure. J Invest Med 1995; 43: I-198 (Abstract).
7. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A y col: Multisite pacing for end stage heart failure: early experience. PACE 1996; 19: 1748-1757.
8. Auricchio A, Stellbrink C, Block M y col: Effect of pacing chamber and AV delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. Circulation 1999; 99: 2993-3001.
9. Xiao HB, Roy C, Gibson DG: Nature of ventricular activation in patients with dilated cardiomyopathy: evidence for bilateral bundle branch block. Br Hart J 1994; 72: 167-174.
10. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H y col: Functional abnormalities in isolated left bundle branch block: The effect of interventricular asynchrony. Circulation 1989; 79: 845-853.
11. Vasallo JA, Cassidy DM, Marchilinski FE y col: Endocardial activation of left bundle branch block. Circulation 1984; 69: 914-923.
12. 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.
13. Morris-Thurgood JA, Turner MS, Nightingale AK y col: Pacing in heart failure: improved ventricular interaction in diastole rather than systolic se-synchronization. Europace 2000; 271-275.
14. Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell MS y col: Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: Effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1221-1227.
15. Daubert JC, Ritter P, Le Breton H y col: Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. PACE 1998; 21: 239-245.
16. Auricchio A, Klein H, Tockman B y col: Transvenous biventricular pacing for heart failure: Can the obstacles be overcome? Am J Cardiol 1999; 83: 136D-142D.
17. Leclercq C, Cazeu S, Victor F y col: Long term results of permanent biventricular pacing in refractory heart failure: comparison between class III and class IV patients. Eur Heart J 1998; 19: 575 (Abstract).
18. Gras D, Mabo P, Tang T y col: Multisite pacing as supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc, InSync Study. PACE 1998; 21: 914.
19. 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.
20. 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 (N° 3) (Suppl 1): 294 (Abstract).

Pocas cosas existen tan propensas al fracaso como el éxito.

ALDOUS HUXLEY

Evaluación preoperatoria cardiovascular en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca

RAUL J. BARCUDI, DANIEL ANAUCH, PABLO BAUDINO

En general, las operaciones no cardíacas se han relacionado con mortalidad baja (0,15-0,3%), y las complicaciones ocurren a una tasa muy pequeña. Es tarea del médico consultor identificar pacientes que tienen riesgo bajo y que pueden someterse a una intervención quirúrgica con muy baja probabilidad de complicaciones y separarlos de aquellos que tienen un riesgo intermedio o alto en base a criterios clínicos y, bajo circunstancias particulares, pruebas cardíacas especializadas. Los problemas clínicos deben estabilizarse y es necesario que el personal quirúrgico tenga guías para la aplicación de medicamentos cardíacos, la vigilancia perioperatoria del corazón y la atención postoperatoria de cualquier complicación cardiovascular que ocasiona tantas muertes y fenómenos mórbidos como todas las otras causas combinadas (insuficiencia de órgano, apoplejía, infección). En virtud de lo antedicho, es necesario que los médicos consultores estén en íntima relación con anestesistas y cirujanos, evalúen los pacientes y calculen la reserva cardiopulmonar antes de emprender cualquier tipo de operación no cardíaca.

Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 325-333

El estudio o valoración prequirúrgica de pacientes que van a ser sometidos a cirugía no cardíaca puede señalarnos potenciales problemas a nivel cardiovascular, pulmonar o metabólico, que podrían poner en riesgo al paciente en la sala de operaciones. Por ejemplo, las variaciones en la presión arterial, la temperatura corporal, el volumen intravascular y la activación del sistema nervioso autónomo, así como la depresión de la contractilidad miocárdica, que dependen tanto del tipo de operación como de la anestesia utilizada, determinan un aumento de las tensiones que debe soportar el aparato cardiovascular durante o después de la cirugía.

No todos los pacientes necesitan un amplio estudio cardíaco, pulmonar o de otro sistema u órgano; la selección de pruebas preoperatorias se basa en *riesgos predictivos* y en la información recogida en la historia clínica y en el examen físico.

En general, la mortalidad en cirugía no cardíaca es baja: 0,15% a 0,3%, y las complicaciones ocurren en un porcentaje mínimo.

Dirección postal: Unidad Cardiovascular. Sanatorio Mayo. Belgrano 54. 5000 Córdoba. Argentina.
e-mail: abb_cardiol@yahoo.com

Se sabe que la prevalencia de cirugía no cardíaca aumenta con la edad y que la expectativa de vida se incrementará en los próximos treinta años a más de 65 en un 25% a 35%[1] y que hasta un 40% de los procedimientos quirúrgicos se realizan en estos pacientes que son, además, responsables del 50% de las emergencias en cirugía[2]. No sorprende que el infarto de miocardio perioperatorio y otros trastornos cardíacos sean las principales causas de morbilidad y mortalidad en procedimientos quirúrgicos no cardíacos.

En un estudio de la Administración Nacional de Veteranos del año 1995 que incluyó más de 83.000 pacientes, la tasa de mortalidad postoperatoria (hasta 30 días) fue del 3,1%, con un 4,5% de complicaciones cardíacas entre las que se incluyen el infarto de miocardio, la reanimación cardiopulmonar y el edema agudo de pulmón.[3]

En general la enfermedad coronaria o los factores de riesgo para ésta son frecuentes en los pacientes que van a ser sometidos a cirugía. Alrededor de un 33% de estos pacientes es probable que tengan alguna afección cardiovascular, llegando a un 50% los que tienen riesgo intermedio. Las complicaciones son entre 3 y 4 veces más altas en este grupo con respecto a aquellos que tienen riesgo bajo, pero dado que tienen una incidencia general de

TABLA 1

ESTRATIFICACION DEL RIESGO PARA PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS NO CARDIACOS[2,4]

Elevado (riesgo cardíaco informado a menudo > 5%)
- –Operaciones mayores de emergencia, especialmente en el anciano.
- –Procedimientos aórticos y otros vasculares mayores.
- –Procedimientos vasculares periféricos.
- –Procedimientos quirúrgicos prolongados anticipados asociados con grandes intercambios de líquidos y/o pérdidas de sangre.

Intermedio (riesgo cardíaco comunicado generalmente < 5%)
- –Endarterectomía carotídea.
- –Procedimientos de cabeza y cuello.
- –Procedimientos intraperitoneales e infratorácicos.
- –Cirugía ortopédica.
- –Cirugía de próstata.

Bajo (riesgo cardíaco informado en general < 1%)
- –Procedimientos endoscópicos.
- –Procedimientos superficiales
- –Cirugía de cataratas
- –Cirugía de mama.

TABLA 2

PREDICTORES DEL RIESGO CARDIOVASCULAR PERIOPERATORIO AUMENTADO (INFARTO DE MIOCARDIO, INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA, MUERTE)[2,4]

Mayores

Síndromes coronarios inestables:
- –Infarto de miocardio reciente con pruebas de riesgo isquémico a través de los síntomas clínicos o estudios no invasivos.
- –Angina inestable o grave (Clase III o IV de Canadá).
- –Insuficiencia cardíaca congestiva descompensada.
- –Arritmias significativas.
- –Bloqueo auriculoventricular de alto grado.
- –Arritmias ventriculares sintomáticas en presencia de enfermedad cardíaca subyacente.
- –Arritmias supraventriculares con frecuencia ventricular no controlada.
- –Enfermedad valvular grave.

Intermedio
- –Angina de pecho leve (Clase I o II de Canadá).
- –Infarto de miocardio previo a través de los antecedentes u ondas Q patológicas.
- –Insuficiencia cardíaca congestiva previa o compensada.
- –Diabetes mellitus.

Menores
- –Edad avanzada
- –Electrocardiograma anormal (hipertrofia ventricular izquierda, bloqueo de rama izquierda, anormalidades ST-T)
- –Otro ritmo diferente del ritmo sinusal (por ej.: fibrilación auricular).
- –Capacidad funcional baja (por ej.: incapacidad para subir un piso de escalera con una bolsa de compras).
- –Antecedentes de accidente cerebrovascular.
- –Hipertensión sistémica no controlada.

muerte cardíaca o complicaciones perioperatorias de alrededor del 0,5%, incluso en este grupo sólo entre el 2% y el 8% tienen complicaciones perioperatorias graves.

Es por ello que, para minimizar los riesgos de cualquier tipo de cirugía, es opinión de varios autores que se deben cumplir tres requisitos importantes para disminuir la morbimortalidad intra y postoperatoria, y son:

1. Las condiciones del *medio asistencial* en el cual se va a realizar el acto quirúrgico, en donde deberían cumplirse todos los requisitos de infraestructura necesarios, disminuyendo así las complicaciones relacionadas con la cirugía.

2. El *grupo médico*, de donde se desprende la importancia de la relación íntima que debe haber entre anestesistas, cardiólogos y cirujanos para elegir el tipo de anestesia y anestésicos que van a utilizar de acuerdo con el tipo de paciente. El tipo de anestesia y los agentes anestésicos deben ser elegidos por el anestesiólogo calificado después de una valoración minuciosa hecha por el cardiólogo. Se sabe que, en mayor o menor grado, las drogas utilizadas tienen repercusión sobre el sistema cardiovascular y éste debería estar en las mejores condiciones con el fin de disminuir los efectos nocivos que se pudieran producir.

3. En tercer término, el *paciente problema*. El cardiólogo que evalúa a ese paciente para una cirugía electiva o semielectiva debe saber discernir entre los de bajo riesgo y aquellos que requieren una evaluación más profunda o que necesitan una terapéutica adicional porque su riesgo es intermedio o alto, teniendo en cuenta que los que presentan riesgo intermedio representan el 40% de los pacientes que van a cirugía.

Al realizar la evaluación preoperatoria debe tenerse en cuenta que existen dos períodos de riesgo: el primero abarca las primeras 48 horas, en las cuales los efectos de la postanestesia, el retiro del respirador, la desviación de líquidos, la hipomotilidad intestinal, el dolor y otros factores contribuyen a un tono adrenérgico fluctuante y a la hipercoagulabilidad.[1] Aquí la incidencia de eventos coronarios es más alta y pueden presentarse insuficiencia cardíaca, arritmias en los individuos predispuestos a ellas, y también complicaciones neurológicas y respiratorias.

El segundo período se extiende entre los 3 y los 30 días. Predominan en él los procesos infecciosos, las complicaciones vinculadas al procedimiento, la broncoaspiración y la trombosis venosa, cualquiera de las cuales puede producir la muerte del paciente o determinar una permanencia más prolongada en el hospital.

Es muy importante, en todos los casos, efectuar una adecuada estratificación del riesgo quirúrgico (Tabla 1).

TABLA 3
INDICES DE RIESGO CARDIACO MULTIFACTORIALES[2,4,5]

	Goldman y col		*Detsky y col*		*Larsen y col*	
	Definición	*Puntaje*	*Definición*	*Puntaje*	*Definición*	*Puntaje*
Cardiopatía isquémica	IAM dentro de los 6 meses	10	IAM dentro de los 6 meses	10	IAM dentro de los 3 meses	11
			IAM luego de los 6 meses	5	IAM previo (> 6 meses), angina de pecho o ambos	3
			Angina CF III Angina CF IV	10 20		
			Angina inestable dentro de los 6 meses	10		
Insuficiencia cardíaca	Tercer ruido o ingurgitación yugular	11	Edema agudo de pulmón dentro de la semana	10	Congestión pulmonar persistente	12
			> 1 semana	5	Edema de pulmón previo	8
					Insuficiencia cardíaca previa	4
Arritmias	Ritmo no sinusal o estrasístoles supraventriculares en ECG preoperatorio	7	Ritmo sinusal o extrasístoles en ECG preoperatorio	5		
	> 5 extrasístoles ventriculares	7	> 5 extrasístoles ventriculares	5		
Valvulopatías	Estenosis aórtica severa	3	Estenosis aórtica severa	20		
Elementos clínicos	$pO_2 < 60$ o $pCO_2 > 50$; K < 3,0; creatinina > 3,0 mg%	3	$pO_2 < 60$ o $pCO_2 > 50$; K < 3,0; creatinina > 3,0 mg%	5	Creatinina > 1,5 mg% Diabetes	23
Edad	> 70 años	5	> 70 años	5		
Tipo de cirugía	Intraperitoneal, intratorácica o aórtica.	3	Cirugía de emergencia	10	Cirugía de emergencia	3
	Cirugía de emergencia	4			Cirugía de aorta	5
					intraperitoneal	3

También es muy importante discernir si los predictores clínicos del riesgo cardiovascular son mayores, intermedios o menores (Tabla 2).

Evaluación en base a índices clínicos

A partir de la década del 60 se ha tratado de establecer cuáles son los datos clínicos que permiten predecir el riesgo de presentación de episodios coronarios en pacientes sometidos a cirugía, para lo cual se han confeccionado numerosos índices de riesgo, por medio de análisis uni y multivariado, como el de la Sociedad Americana de Anestesiología, el de Lee Goldman[4] y las modificaciones realizadas por Detsky y colaboradores, en 1986, y por Larsen y colaboradores, en 1988.

En la Tabla 3 pueden apreciarse los índices de riesgo multifactoriales antes mencionados.

Estos índices permiten definir diferentes grupos de pacientes según un puntaje. Para el índice de Goldman, la Clase I (0 a 5 puntos) es de muy bajo riesgo; la Clase II (6 a 12 puntos) es de bajo riesgo; la Clase III (13 a 25 puntos) es de riesgo moderado; la Clase IV (más de 25 puntos) es de alto riesgo. El índice modificado por Densky y colaboradores agrega la variable de la angina y clasifica a los pacientes en Clase I (0 a 15 puntos), Clase II (20 a 30 puntos) y Clase III (más de 30 puntos).

El interrogatorio y el examen físico proporcionan la información requerida para valorar el estado del sistema cardiovascular. Si se agrega un mínimo inicial de pruebas de laboratorio se puede determinar el denominado *índice de factores de riesgo* (Tabla 4).

Este índice es simple, poco costoso y permite diferenciar entre pacientes de alto riesgo, en los que

se debe evitar o posponer una cirugía, y aquellos de riesgo bajo, en quienes el riesgo depende de la cirugía en sí misma.

Las falencias de este índice se concentran en la franja de pacientes que están en riesgo intermedio, que representan hasta un 40-50% de los procedimientos quirúrgicos. Aquí deben valorarse otros aspectos, dependiendo del procedimiento y de la habilidad de los equipos para cuidados operatorios y perioperatorios del paciente.

Desde el punto de vista clínico deben considerarse algunos aspectos específicos: enfermedad coronaria, diabetes e hipertensión y otras anormalidades cardiovasculares.

Enfermedad coronaria

Es un determinante importante en la morbimortalidad perioperatoria. La incidencia de infarto agudo de miocardio perioperatorio aumenta de 10 a 50 veces en pacientes que han sufrido previamente un infarto comparados con quienes no tienen antecedentes de enfermedad coronaria. Cuanto más cerca del evento agudo, mayor es la probabilidad de sufrir un nuevo infarto o muerte. Esto ocurre en un 30% dentro de los 3 meses, 15% entre 3 y 6 meses y 5% luego de los 6 meses.[7,8] De esto se desprende que luego de un infarto agudo de miocardio debería postergarse una cirugía hasta los 6 meses, aunque algunos estudios han informado una tasa menor de reinfartos y eventos cardiovasculares antes de los 6 meses. Esta valoración del riesgo puede ser aceptable en cirugías electivas y no para procedimientos que puedan salvar vidas o procedimientos de urgencia en los cuales dicha valoración de riesgo queda como un mero hecho académico.

En cuanto a los pacientes que presentan angina de pecho es importante determinar el patrón estable o inestable. Es así que la angina inestable es una contraindicación absoluta para la cirugía no cardíaca; informes de algunos estudios han determinado hasta un 30% de eventos cardíacos perioperatorios. Por el contrario, la angina estable (independientemente de que se sepa o no que hay una arteropatía coronaria) tiene poco o ningún impacto sobre el resultado final; es así que estos pacientes con buena tolerancia al ejercicio tienen una mortalidad operatoria del 2%.

No se dispone de estudios importantes para valorar la cirugía de *bypass* aortocoronario antes de una cirugía no cardíaca. Los análisis realizados por el estudio CASS[9] no están a favor de la cirugía profiláctica para pacientes cuyos síntomas no justifican revascularización, que tienen angina estable con buena tolerancia al ejercicio y que no tienen otros factores de riesgo[10].

TABLA 4

INDICE DE FACTORES DE RIESGO GENERICO[6]

Interrogatorio y examen físico
- -Inactividad.
- -Edad > 70 años.
- -Infarto (en particular, 6 meses).
- -Diabetes, hipertensión.
- -Insuficiencia cardíaca congestiva activa (distensión yugular, galope S3, edema pulmonar).

Valoración de laboratorio
- -Radiografía de tórax: cardiomegalia, congestión.
- -Nitrógeno ureico sanguíneo > 50; creatinina > 3.
- -Disfunción hepática aguda o crónica.
- -Presión parcial de oxígeno < 50 mmHg; presión parcial de dióxido de carbono > 60 mmHg.
- -Electrocardiograma con ritmo no sinusal, isquemia.

Operación
- -Urgencia.
- -Vascular, torácica, abdominal, ortopédica.

Diabetes e hipertensión

Son dos factores de riesgo potentes y los pacientes tienen un mayor riesgo de complicaciones en el período intra y postoperatorio. Charlson y colaboradores[11] informaron que el 4% de los sujetos con HTA o diabetes falleció, presentó paro cardíaco o tuvo infarto perioperatorio y el 3% padeció infarto o isquemia. Con respecto a la hipertensión, el riesgo se relaciona más con las complicaciones que produjo en el organismo (cardiopatía isquémica, disfunción del ventrículo izquierdo, falla renal, etc.). En la hipertensión leve a moderada, con cifras diastólicas menores que 100 mmHg, la cirugía es bien tolerada.[10] La medicación antihipertensiva debe ser continuada hasta el mismo día de la operación ya que se han demostrado menores variaciones en la presión y, por ende, menos complicaciones.[11]

En los pacientes diabéticos, ya sean Tipo 1 o 2, se recomienda que en el manejo perioperatorio se sigan las normas establecidas por Alberti[14] aportando glucosa, insulina y potasio con el objetivo de lograr un adecuado control metabólico. La medicación que recibe el paciente, sea insulina o hipoglucemiantes orales, debe suministrarse hasta un día antes de la cirugía y restituirla una vez que se retorne a la ingesta oral completa.

Otras anormalidades cardiovasculares

La insuficiencia cardíaca es un determinante principal para el riesgo peri y postoperatorio, independientemente de su causa. La mortalidad aumenta al empeorar la clase funcional[8]. Así, más del 25% de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva sintomática o con galope, tercer ruido o congestión pulmonar, presentan edema agudo de pulmón perioperatorio en comparación con el 6% de

TABLA 5
FACTORES DESENCADENANTES DE ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES[18]

Factor causal	*Frecuencia*
Algún problema cardíaco agudo	46%
Infección	31%
Hipotensión sostenida	29%
Anemia	26%
Alteraciones metabólicas	23%
Terapéutica parenteral con nuevas drogas	23%
Hipoxia	20%

TABLA 6
REDUCCION DEL FLUJO CEREBRAL Y CORONARIO POR EFECTO DE LAS ARRITMIAS[18]

Tipo de arritmia	*Flujo cerebral*	*Flujo coronario*
Estrasístoles auriculares	12%	5%
Extrasístoles ventriculares aisladas	13%	12%
Extrasístoles ventriculares frecuentes		35%
Taquicardia paroxística auricular	14%	35%
Fibrilación auricular con frecuencia alta	24%	40%
Taquicardia ventricular	40-70%	60%

aquellos que no tienen signos activos de insuficiencia cardíaca[15].

Los pacientes con diversos grados de cardiopatía valvular están expuestos a insuficiencia cardíaca, infección, arritmias o embolias. Aquellos en clase funcional I o II pueden ser sometidos a una cirugía sin complicaciones; los que presentan clase funcional III o IV toleran mal la cirugía y su pronóstico es peor[16]. Es así que en aquellas valvulopatías graves, en tiempo quirúrgico debería realizarse la cirugía correctora profiláctica. Si la cirugía no cardíaca es una urgencia, el monitoreo hemodinámico en las cavidades derechas ayudaría a disminuir las complicaciones perioperatorias y a un mejor manejo de estos pacientes.

En los pacientes con prótesis valvulares que están anticoagulados se recomienda la suspensión de la anticoagulación oral 3 días antes de la cirugía[17]; en aquellos con prótesis y riesgo de trombosis aumentado se puede utilizar heparina 6 horas antes de la cirugía y mantenerla entre las 36 y las 48 horas posteriores, para luego continuar con anticoagulantes orales. Todos los pacientes con prótesis valvulares o enfermedad nativa deben recibir profilaxis antibacteriana.

En ciertas patologías específicas, como la cardiomiopatía hipertrófica obstructiva dinámica en la cual se recomienda mantener una buena pre y postcarga, la anestesia espinal está contraindicada porque disminuye las resistencias vasculares sistémicas y aumenta la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

En los pacientes con arritmias, ventriculares o supraventriculares, el pronóstico estará determinado por la frecuencia o no de cardiopatía de base[16]. La Tabla 5 expone factores desencadenantes de arritmias supraventriculares.

Los efectos que producen las arritmias sobre la circulación cerebral y coronaria se reseñan en la Tabla 6.

En cuanto a los pacientes que se presentan con algún defecto en la conducción, en general se colocará un marcapasos transitorio profiláctico únicamente si el paciente necesita un marcapaso definitivo, salvo en aquellos que presentan una bradicardia grave a estímulos vagales que puedan ser difíciles de tratar sin un marcapaso transitorio durante un procedimiento quirúrgico mayor.

Pruebas diagnósticas no invasivas

Si bien se ha escrito mucho sobre pruebas diagnósticas no invasivas preoperatorias, pocos son los estudios que han mostrado una mejoría en los resultados. La relación costo/beneficio debe ser tenida muy en cuenta y se recomienda ser conservador al momento de solicitar estudios.

A todos los pacientes se les debe realizar un electrocardiograma en reposo. En general, los datos aportados por éste no son factores predictores potentes, aunque un electrocardiograma que aparece con anormalidades del segmento ST-T y un QRS > 100 mseg o más, se relaciona con complicaciones perioperatorias[19]. La hipertrofia ventricular izquierda es un marcador de isquemia postoperatoria[20].

La electrocardiografía ambulatoria puede revelar arritmias, bloqueos cardíacos o isquemia silenciosa en pacientes con riesgo moderado que deben ser sometidos a cirugía general y en aquellos de bajo riesgo para cirugía vascular. Hay estudios que han demostrado que los cambios isquémicos postoperatorios son comunes durante los primeros tres días y pueden persistir hasta una semana, y esta isquemia temprana o tardía puede predecir severos eventos cardíacos. Por lo tanto, es recomendable realizar monitoreo ambulatorio prequirúrgico a los pacientes con factores predictivos preoperatorios de isquemia postoperatoria, como los que presentan hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma, hipertensión que requiere medicación adicional para su control, diabetes mellitus, enfermedad coronaria definida, infarto previo, angor típico, angor atípico acompañado por una respuesta isquémica al esfuerzo, talio positivo o uso de digoxina.

La prueba ergométrica es fácil de implementar, de bajo costo y sirve para valorar la tolerancia al

TABLA 7

INDICACIONES PARA LA ANGIOGRAFIA CORONARIA EN LA EVALUACION PERIOPERATORIA ANTES (O DESPUES) DE LA CIRUGIA CARDIACA [24]

Clase I: pacientes con EAC sospechada o demostrada
- Resultados de alto riesgo durante las pruebas no invasivas.
- Angina de pecho que no responde al tratamiento médico adecuado.
- La mayoría de los pacientes con angina de pecho inestable
- Pruebas no invasivas confusas o no diagnósticas en un paciente de bajo riesgo que va a ser sometido a procedimientos quirúrgicos no cardíacos de alto riesgo.

Clase II
- Resultados de riesgo intermedio durante las pruebas no invasivas.
- Pruebas no invasivas confusas o no diagnósticas en un paciente de bajo riesgo que va a ser sometido a un procedimiento quirúrgico no cardíaco de alto riesgo.
- Cirugía no cardíaca urgente en un paciente en convalecencia de un infarto agudo de miocardio.
- Infarto de miocardio perioperatorio.

Clase III
- Cirugía no cardíaca de bajo riesgo en un paciente con EAC conocida y resultados de bajo riesgo en las pruebas no invasivas.
- Detección de EAC sin pruebas no invasivas adecuadas.
- Asintomático luego de revascularización coronaria, con excelente capacidad para el ejercicio (> 7 MEs).
- Angina estable leve en pacientes con buena función de VI y resultados en las pruebas no invasivas de bajo riesgo.
- El paciente no es un candidato para la revascularización coronaria debido a enfermedad médica concomitante.
- Angiografía coronaria previa normal, técnicamente adecuada, dentro de los 5 años
- Disfunción del VI grave (Ej.: FE < 20%) y pacientes que no se consideran candidatos para el procedimiento de revascularización.
- Paciente que no está dispuesto a considerar un procedimiento de revascularización coronaria.

EAC: enfermedad arterial coronaria.

TABLA 8

LESIONES Y PROCEDIMIENTOS QUE REQUIEREN PROFILAXIS PARA ENDOCARDITIS [25]

Lesiones
- Todas las prótesis valvulares; reparaciones de defectos < 6 meses.
- Malformaciones congénitas (no defecto secundum aislado del tabique interauricular).
- Valvulopatías de origen reumático.
- Esclerosis aórtica.
- Prolapso mitral con regurgitación.
- Cardiomiopatía hipertrófica.
- Endocarditis previa.

Procedimientos
- Casi todos los procedimientos dentales y gingivales.
- Intervención quirúrgica bucal (incluso amígdalas y adenoides).
- Broncoscopía rígida.
- Dilatación o sondeo de la uretra con infección de las vías urinarias.
- Operación urológica y prostática: cistoscopía.
- Incisión y drenaje de tejido infectado.
- Parto vaginal (con infección) o histerectomía.
- Intervención quirúrgica de la vesícula biliar.
- Dilatación esofágica y escleroterapia de várices.

ejercicio. Una gran proporción de pacientes no pueden realizarla por diversas causas: enfermedad vascular periférica, patología articular o pulmonar. Aún en los pacientes que pueden realizar una ergometría, los estudios indican que no tiene un adecuado valor predictivo, ya sea positivo o negativo. Es así que la tolerancia al ejercicio, o sea la capacidad para realizar la prueba de esfuerzo, parece ser más importante que los cambios electrocardiográficos producidos[21]. La incapacidad para realizar dos minutos de ejercicio y elevar la frecuencia cardíaca a 99 latidos por minuto es un importante predictor independiente de complicaciones cardíacas.

Ante la imposibilidad de realizar ejercicios, los tests de estrés farmacológico pueden ser útiles: talio con dipiridamol o ecocardiograma con dobutamina. Estas pruebas tienen mucho valor en aquellos que se someten a cirugía vascular. Se sabe que los eventos cardíacos constituyen la causa principal de muerte en pacientes con vasculopatía periférica[22]. En esta población de alto riesgo los criterios de Goldman son menos beneficiosos para predecir eventos.

En un estudio retrospectivo se demostró que los siguientes puntos predecían eventos postoperatorios en cirugía vascular periférica: presencia de onda Q, antecedentes de arritmia ventricular, diabetes mellitus, edad avanzada y angina de pecho. Los pacientes que presentaban tres o más de estos hallazgos llegaron a tener una tasa de eventos de hasta un 50%; los que tuvieron 1 ó 2 marcadores clínicos mostraron un riesgo intermedio y estos eventos pudieron ser mejor identificados mediante el talio con dipiridamol[23]. Entre los 64 pacientes que no presentaron predictores de riesgo en un estudio, no hubo ninguna muerte de causa cardíaca y sólo 2 tuvieron eventos isquémicos. Los pacientes que presentan riesgo intermedio pueden ser considerados para estas pruebas no invasivas. Las pruebas bajo estrés farmacológico o ejercicio están ampliamente disponibles pero son costosas y no hay consenso acerca de su aplicación.

Las mediciones de la función del ventrículo izquierdo por medio de isótopos, tecnecio 99 o ecocardiografía, están disponibles con facilidad y regularmente son bastante exactas y reproducibles. No conocemos cuáles son sus capacidades predictoras de complicaciones cardíacas postoperatorias. Estas pruebas serán solicitadas a pacientes que tengan antecedentes de insuficiencia cardíaca o car-

TABLA 9

GUIAS GENERALES PARA LA PROFILAXIS PERIOPERATORIA DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO[24]

Tipo de paciente/Cirugía	*Recomendaciones*
Cirugía menor en pacientes < 40 años no relacionados con riesgo de tromboembolismo venoso	Deambulación precoz
Cirugía de riesgo moderado en > 40 años no relacionados con riesgo de tromboembolismo venoso	ES; LDH (2 hs antes de la cirugía y 12 hs después) IPC (intraoperatoro y postoperatorio)
Cirugía mayor en > 40 años con condiciones clínicas asociadas a riesgo de tromboembolismo venoso	LDH (c/8 hs) o LMWH IPC si está en reposo y con herida sangrante
Cirugía de alto riesgo en pacientes con múltiples factores de riesgo de tromboembolismo venoso	LDH; LMWH o Dextrán combinado con IPC. En pacientes seleccionados Warfarina perioperatoria (INR 2,0 a 3,0)
Reemplazo total de cadera	LMWH (preoperatorio 2 veces por día subcutáneo) o Warfarina (INR 2,0 a 3,0) comenzando en preoperatorio o inmediatamente después de la cirugía. ES o IPC pueden proveer eficacia adicional
Cirugía de fractura de cadera	LMWH (preoperatorio sc) o Warfarina (INR 2,0 a 3,0). IPC puede proveer beneficio adicional
Reemplazo total de rodilla	LMWH (postoperatorio sc 2 veces/día) o IPC
Neurocirugía intracraneal	IPC con o son ES. Considerar LDH en pacientes de alto riesgo
Injuria en médula espinal con parálisis en MMII	LMWH o Heparina a dois ajustable. Warfarina puede ser efectiva. LDH, ES y IPC pueden tener beneficios usados juntos
Pacientes con múltiples traumas	IPC, Warfarina o LMWH cuando es factible, vigilancia seriada con ultrasonido Doppler puede ser útil. En pacientes de muy alto riesgo considerar filtros en VCI.

ES: compresión con medias elásticas. LDH: heparina subcutánea a bajas dosis. IPC: compresión neumática intermitente. LMWH: heparina de bajo peso molecular. VCI: vena cada inferior. MMII: miembros inferiores.
Condiciones clínicas asociadas con incremento de riesgo de tromboembolismo venoso: edad avanzada, parálisis o inmovilidad prolongada, tromboembolismo venoso previo, malignidad, cirugía mayor de abdomen, pelvis o MMII, obesidad, venas varicosas, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, fractura de pelvis, cadera o pierna, estados hipercoagulables, posible uso de altas dosis de estrógeno.

diopatía valvular, con el fin de seleccionar o preparar un tratamiento adecuado.

Evaluación de la función respiratoria

Dada la íntima relación entre pulmón y corazón, por la cual las complicaciones pulmonares pueden repercutir a nivel cardíaco, se recomienda la valoración funcional respiratoria si se presentasen algunas de las siguientes circunstancias:

- Cirugía torácica
- Cirugía abdominal alta
- Enfermedad pulmonar previa
- Fumador
- Obesidad
- Edad mayor de 70 años

Pruebas diagnósticas invasivas

En cuanto a la utilización de la cinecoronariografía para la estratificación del riesgo, en la literatura no hay informes al respecto, pero existen indicaciones para su realización en la evaluación preoperatoria (Tabla 7).

Recomendaciones para el manejo intraoperatorio

Catéter en arteria pulmonar[24]

El monitoreo hemodinámico estaría indicado en pacientes con riesgos de trastornos hemodinámicos mayores que puedan ser detectados mejor con catéter en arteria pulmonar, o que sean sometidos a cirugía con probabilidad de producción de cambios hemodinámicos, por ejemplo, aneurisma de aorta suprarrenal con angina de pecho o reemplazo total de cadera en pacientes con insuficiencia renal aórtica.

Betabloqueantes[24]

El suministro de betabloqueantes puede evitar efectos catecolaminérgicos durante la fase II de la anestesia y otras situaciones de estrés intraopratorias. Los datos existentes sobre la utilidad de los betabloqueantes en el período perioperatorio para la prevención de episodios cardíacos son insuficientes. Algunos estudios sugieren que los betabloqueantes pueden reducir la isquemia perioperatoria y con ello las tasas de infarto de miocardio y de mortalidad.

Estarían indicados para el control de síntomas de angina o en pacientes con arritmias sintomáticas o hipertensión, y en aquellos cuya evaluación preoperatoria identifica una hipertensión no tratada, una cardiopatía coronaria conocida u otros factores de coronariopatía.

Nitroglicerina endovenosa[24]

Antes de plantear el uso posible de la nitroglicerina parenteral intraoperatoria es necesario evaluar las interacciones con los agentes anestésicos y el estado del paciente con respecto al volumen de líquido, para evitar la hipotensión que podría agravar la isquemia. Estaría indicada en aquellos pacientes de alto riesgo tratados anteriormente con nitroglicerina que presentan signos de isquemia miocárdica activa sin hipotensión, y como profiláctico en pacientes de alto riesgo con el objeto de prevenir la isquemia miocárdica y la morbilidad cardíaca, especialmente en los enfermos que han necesitado tratamiento con nitratos para el control de la angina.

Profilaxis de la endocarditis infecciosa

Las recomendaciones para la profilaxis de la endocarditis infecciosa se resumen en la Tabla 8.

Profilaxis del tromboembolismo pulmonar

Una de las complicaciones que pueden ocurrir en el postoperatorio es el tromboembolismo pulmonar, por lo cual se recomienda profilaxis de acuerdo con las normas del *American College of Cardiology/American Heart Association* descriptas en la Tabla 9.

Es difícil resumir un método para la valoración preoperatoria de fenómenos de isquemia. Lo justifican muchos algoritmos existentes[2,4,5,33,34]. La valoración clínica minuciosa, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios del procedimiento y la competencia de la instalación para la realizacón de intervenciones quirúrgicas, deben permitir al consultor identificar a los pacientes en los cuales es posible proceder con seguridad.

SUMMARY

CARDIOVASCULAR PREOPERATIVE ASSESSMENT IN PATIENTS UNDERGOING NON-CARDIAC SURGERY

In general, non-cardiac surgeries have been associated with low mortality (0.15-0.30%) and complications occur at very low rates.

It is a job of the consultant doctor to identify patients with low risk, that can undergo a surgical operation with low probability of suffering any complication, and to separate them from those who have intermediate and high risk by means of clinical criteria, and under special circumstances, by means of specialized cardiac test.

Clinical problems must become stabilized, and it is necessary that the surgical staff have guides for the application of heart medicines, heart perioperative watchfulness, and postoperatory attention of any cardiovascular complication, which cause many deaths and morbid phenomena, as well as all other combined causes (organ insufficiency, apoplexy, infection).

In virtue of the aforesaid, it is necessary that consultant doctors keep close contact with antesthetists and surgeons before undertaking any kind or non-cardiac surgery.

Bibliografía

1. Mangano DT: Perioperative cardiac morbidity. Anesthesiology 1990; 72: 153-184.
2. Detsky AS, Abrams HB, McLoughlim JR y col: Predicting cardiac complications in patients undergoing non cardiac surgery. J Gen Intern Med 1986; 1: 212-219.
3. Browner WS, Mangano DT: In hospital long term mortality in male veterans allowing non cardiac surgery. JAMA 1992; 268: 228-232.
4. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR y col: Multifactorial index cardiac risk in non cardiac surgical procedures. N Engl J Med 1977; 297: 845-850.
5. Larsen SF, Oleson KH, Jacobsen E y col: Prediction of cardiac risk in non cardiac surgery. Eur Heart J 1987; 8: 179.
6. Blaustein AS: Clínicas Cardiológicas de Norteamérica. Vol. 2, 1995.
7. Yeager M, Glass D, Neff R y col: Epidural anesthesia and analgesia in high risk surgical patients. Anesthesiology 1987; 66: 729.
8. Goldman L, Cladera DL, Southwick F y col: Cardiac risk factors and complications in non cardiac surgery. Medicine 1978; 57: 357.
9. Foster E, Davis K, Carpenter J y col: Risk on non cardiac operation in patients with defined coronary disease. (CASS) Registry experience. Ann Thorac Surg 1986; 41: 42-50.
10. Tihal CS y col: The role of myocardial revascularization preceeding non cardiac surgery. Prog Cardiovasc Dis 1998; 40: 383-404.
11. Charlson ME, MacKenzie R, Gold JP y col: The preoperative hemodynamic predictors of postoperative myocardial infarction of ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. Ann Surg 1989; 210: 637-647.
12. Goldman L, Caldera D: Risk of general anesthesia and elec-

tive surgery in the hypertensive patients. Anesthesiology 1979; 50: 285.
13. Prys-Roberts C: Hypertension and anesthesia. Fifty Years on Anesthesiology 1979; 50: 281.
14. Alberti KG, Thomas DJ: The management of diabetes during surgery. Br J Anesthesiol; 51: 639-709.
15. Goldman L: Multifactorial index of cardiac risk in non cardiac surgery. Ten Years Status Report. Dardio Thorac Anesthesiol 1987; 1: 237-242.
16. O'Keefe J, Shub C, Rett KE: Risk of non cardiac surgical procedures in patients with aortic stenosis. Mayo Clin Proc 1989; 64: 400.
17. American Colege of Cardiology/American Heart Association guidelines for the management of patients with valvular heart disease. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1486-1588.
18. O'Keefy B, Browner W, Mossie B y col: Ventricular arrhythmias in patients undergoing non cardiac surgery: the Study or Perioperative Ischemia Research Group. JAMA 1992; 264: 217-221.
19. Goldman AH: Supraventricular tachyarrhythmias in hospitalized adults after major non cardiac surgery. Chest 1978; 73: 450-454.
20. Carliner NH, Fisher ML, Plotnick GD: The perioperative electrocardiogram as an indicator of risk in major non cardiac surgery. Can J Cardiol 1986; 2: 134-137.
21. Hallenberg J, Morgan L, Browner WS y col: Predictors of past operative myocardial ischemia in patients undergoing non cardiac surgery. JAMA 1992; 268: 205-209.
22. Morris CK, Veschima K, Kawaguchi T y col: Pronostic valve of exercise capacity: a review of the literature. Am Heart J 1991; 122: 1423-1431.
23. Crique MH, Langer RD, Franek A y col: Mortality over a period of ten years in patients with peripheral arterial disease. N Engl J Med 1992; 326: 381-386.
24. Eagle J, Coley C, Newell JB y col: Combining clinical and thallium data optimises preoperatives assessment of cardiac risk before major vascular surgery. Ann Intern Med 1989; 110: 850-866.
25. ACC/AHA guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for non cardiac surgery. Circulation 1996; 93: 1280-1317.
26. Dejani AS, Bisno AI, Ghung y col: Prevention of bacterial endocarditis. JAMA 1990; 264: 2919-2924.

Siempre trato a los necios y a los pícaros con la mayor reverencia: las auténticas buenas maneras no constituyen suficiente barrera contra ellos. LORD CHESTERFIELD

REVISION

Miocardiopatía/displasia arritmogénica de ventrículo derecho: revisión del diagnóstico, pronóstico y tratamiento

RAUL J. FRANCES

La miocardiopatía/displasia arritmogénica de ventrículo derecho es una nueva forma de enfermedad del músculo cardíaco cuya característica relevante es provocar muerte súbita en individuos jóvenes. Afecta predominantemente al ventrículo derecho, provocando el reemplazo del miocardio normal por tejido adiposo o fibroadiposo. Se ha observado la existencia de familias afectadas y se ha comprobado la existencia de una base genética de la enfermedad. El patrón hereditario es, en general, autosómico dominante. No obstante es frecuente la existencia de casos aislados. La manifestación clínica relevante es la taquicardia ventricular, sostenida o no, con imagen de bloqueo de rama izquierda, aunque también se observan casos con falla cardíaca derecha o global. Con la utilización de criterios electrocardiográficos y ecocardiográficos apropiados, y de la resonancia magnética pueden ser identificados la mayoría de los pacientes. La ventriculografía de contraste o la biopsia endomiocárdica se utilizan cuando los métodos no invasivos no son concluyentes.

Las modalidades terapéuticas incluyen la terapia con drogas antiarrítmicas guiada por estimulación ventricular programada, la ablación por radiofrecuencia y la cirugía. Los defibriladores implantables, solos o en combinación con la terapia medicamentosa, están adquiriendo mayor importancia en la terapéutica de esta enfermedad. Se están realizando estudios a largo plazo que, incluyendo un gran número de pacientes, permitirán aseverar el pronóstico de la enfermedad con mayor precisión.

Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 334-343

Esta peculiar enfermedad que involucra al miocardio, preferencial pero no exclusivamente de ventrículo derecho (VD), ha sido objeto de un exhaustivo estudio en las últimas dos décadas, fundamentalmente por su característica de precipitar arritmias ventriculares y muerte súbita en individuos jóvenes. En 1977 un joven médico italiano murió repentinamente mientras practicaba tenis y el estudio de su caso inició la investigación profunda de esta enfermedad en Italia. La primera descripción de la enfermedad la había realizado Dalla Volta en 1961 pero recién en 1978 fue denominada displasia arritmogénica de VD[1] por Frank y Fontaine. Aunque no se conoce con exactitud su frecuencia de presentación, se puede aseverar que es poco común y ha sido observada con mayor frecuencia en personas originarias de la región del Veneto (Italia) y en sus descendientes, aunque se han presentado casos en todo el mundo.

Dada la escasa experiencia de cada centro de estudio de la enfermedad ha sido iniciado un registro internacional destinado a reunir información, aumentar el número de pacientes que puedan ser analizados y lograr responder así a los interrogantes que la enfermedad plantea.[2] La disponibilidad de un registro internacional aumentará el conocimiento de esta condición poco reconocida en la comunidad médica. La difusión de información y el interés en el estudio de la enfermedad en la Argentina originaron la presente revisión.

La miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD) es una enfermedad exclusiva del miocardio, de presentación a menudo familiar, caracterizada por el reemplazo del miocardio por te-

Saint Luke's Hospital, University of Missouri, Kansas City.
Dirección postal: Raúl J. Francés. 12307 Mackey. Overland Park, KS 66213. USA.
e Mail: fliafrances@yahoo.com

jido adiposo o fibroadiposo, que involucra característicamente al VD y presenta clínicamente arritmias de origen ventricular derecho que pueden conducir a la muerte súbita, sobre todo en individuos jóvenes.

El término displasia se utilizó inicialmente porque se pensaba que era un defecto del desarrollo del miocardio ventricular derecho. Los hallazgos morfológicos y las características clínicas de la enfermedad no han respaldado la teoría de una ausencia congénita de miocardio. La atrofia no isquémica del miocardio ventricular derecho genéticamente determinada y manifestada en la adolescencia o en la adultez temprana continúa manteniendo esta denominación. Si se tiene en cuenta su naturaleza de enfermedad muscular idiopática progresiva, la displasia arritmogénica de VD ha sido ubicada con mayor propiedad por la Organización Mundial de la Salud/Sociedad y Federación Internacional de Cardiología, entre las miocardiopatías[3].

Hallazgos anatomopatológicos

Antes de considerar las alteraciones anatomopatológicas de la enfermedad es conveniente recordar que, normalmente, nunca se encuentra tejido adiposo en la pared del miocardio ventricular izquierdo, excepto alrededor de los nervios y vasos. En cambio, en el VD puede observarse al tejido adiposo como una variante normal, presentándose en forma de pequeñas islas en la pared libre o en las grandes zonas de las capas subepicárdicas y mediomurales. Esto jerarquiza el valor de la microscopía para realizar la diferenciación entre MAVD y corazones normales.

En la MAVD la macroscopía puede mostrar un VD dilatado con protrusiones de la pared en las zonas infundibular, apical y subtricuspídea, en el llamado triángulo de la displasia. La mayor parte del miocardio del VD puede llegar a ser reemplazado por grasa[4,5]. El septum suele ser respetado hasta llegar a estadios avanzados de la enfermedad.

El corte de la pared ventricular muestra su adelgazamiento, sin llegar a estar en contacto el endocardio con el epicardio como ocurre en la anomalía de Uhl. Se destaca la infiltración grasa de las áreas subepicárdicas. En algunos casos se observan placas de fibrosis. En la microscopía se observa el reemplazo de las capas externa y media del miocardio ventricular derecho y, en menor extensión del izquierdo, por tejido adiposo y fibrosis rodeando o limitando tiras o grupos de fibras miocárdicas. Existen zonas de fibras normales o miofribrillas parcialmente degeneradas que son, aparentemente, las responsables de la conducción lenta y del fenómeno de reentrada, origen de las taquiarritmias ventriculares que presentan estos pacientes. Es de destacar que estas características son observadas en las zonas subepicárdicas por lo cual la biopsia endocárdica puede no ser específica. Se han descripto dos patrones histológicos de la enfermedad, a saber: el tipo fibrolipomatoso y el lipomatoso.

Al ser el tejido graso el resultado de la degeneración de células miocárdicas, dentro del mismo se observan ramas coronarias. Las arterias coronarias están respetadas, a pesar de que se observa el engrosamiento de la media que produce dolor torácico atípico en adultos jóvenes. En algunos casos se ha observado la obstrucción casi completa de la luz arterial y en casos avanzados puede observarse compromiso en las zonas inferior y apical del ventrículo izquierdo, lo cual ha sido denominado "displasia biventricular"[6].

La fibrosis resultaría de la miocarditis agregada. Sólo la fibrosis, rodeando o entre células miocárdicas sobrevivientes en medio de tejido adiposo, es diagnóstico de MAVD.

La presencia de colágeno ha sugerido la existencia de formas aguda, crónica o curada de miocarditis. Fontaine sugiere la existencia de superposición de una infección viral sobre un miocardio con una MAVD determinada genéticamente que lo hace más susceptible.[7] La miocarditis, según Fontaine, tiene una importancia especial en la evolución de la enfermedad. En ausencia de miocarditis, el pronóstico de la enfermedad está relacionado sólo con el fenómeno displásico lo cual representa una situación más favorable.[8]

Resumiendo la opinión de los autores, las diferentes formas de presentación clínica de la enfermedad dependerían de la existencia o no de miocarditis agregada y, en este último caso, del grado de lesión provocada inicialmente o por sus recurrencias.

Mallat y colaboradores[9] y Valente y colaboradores[10] sugirieron que la apoptosis estaría involucrada en la patogenia de esta enfermedad. La apoptosis es un proceso altamente regulado de muerte celular programada que contribuye al control del número de células tanto en los tejidos en desarrollo como en los adultos. Esta hipótesis está siendo investigada en la actualidad.

Genética

Si bien la enfermedad puede presentarse en casos aislados, es frecuente encontrar familias afectadas. La existencia de familiares afectados en pacientes con MAVD varía según los autores entre el 15% y el 50%.[11-15] El patrón hereditario es del tipo autosómico dominante, con penetrancia incompleta y expresividad variable.[16] Nuestro grupo publicó el caso de una familia en la que el patrón heredita-

rio era del tipo autosómico recesivo.[17] Una variante autosómica recesiva particular, denominada enfermedad de Naxos, ha sido mapeada en el cromosoma 17. [18]

Hasta el presente han sido identificados siete locus de la enfermedad, dos de los cuales están ubicados, cerca uno del otro, en el cromosoma 14: 14q23-24[19] y 14q12-22[20] y los otros en el cromosoma 1 (1q42-q43)[21], en el cromosoma 2 (2q32.1-q32.2)[22], en el cromosoma 3 (3p23)[23], en el cromosoma 10 (10p12-p14)[24] y en el ya mencionado cromosoma 17. Actualmente los genes que codifican para queratina y actina han sido involucrados en la explicación de las variantes dominante y recesiva de la enfermedad.

Presentación clínica

Dada la dificultad provocada por la falta de especificidad en la signosintomatología, el grupo de trabajo en enfermedades miocárdicas y pericárdicas de la Sociedad Europea de Cardiología y el Consejo Científico en Miocardiopatías han propuesto algunos criterios diagnósticos [25] De acuerdo con esta normatización, el diagnóstico de MAVD está basado en la presencia de criterios mayores y menores (Cuadro 1). De este modo el diagnóstico se sustenta en la existencia de dos criterios mayores o de un criterio mayor más dos criterios menores o, en su defecto, en la existencia de cuatro criterios menores de grupos diferentes. La asociación de criterios diagnósticos sugeridos es un paso trascendente en el diagnóstico clínico de la enfermedad y es recomendable usarlos en la práctica.

Es importante tener presentes a las diferentes formas de presentación clínica de la enfermedad. En primer lugar debe destacarse que en un gran número de pacientes la enfermedad es silente y la primera manifestación es un episodio de muerte súbita que ocurre frecuentemente mientras se realiza actividad física.

Los síntomas comunes referidos incluyen palpitaciones inducidas generalmente por el ejercicio, fatiga, mareos, dolor torácico atípico y, en algunos casos, síncope.

Aproximadamente el 50% de los pacientes tienen examen físico normal. El resto puede presentar asimetría de la pared torácica, ondas "a" gigantes en la inspección yugular, soplo de insuficiencia tricuspídea por dilatación severa de VD y aurícula derecha y R3-R4 derechos. El R2 puede estar amplia-

CUADRO 1

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE MIOCARDIOPATIA ARRITMOGENICA DE VENTRICULO DERECHO
(Traducido de McKenna y col[25])

I. Historia familiar	
Mayor	Enfermedad familiar confirmada en necropsia o cirugía.
Menor	Historia familiar de muerte súbita prematura (menor de 35 años) causada por MAVD sospechada.
	Historia familiar (diagnóstico clínico basado en los presentes criterios).
II. Anormalidades electrocardiográficas en la despolarización/conducción	
Mayor	Ondas Epsilon o prolongación localizada (mayor o igual a 110 mseg) del complejo QRS en derivaciones precordiales derechas (V1-V3).
Menor	Potenciales tardíos observados en ECG de señal promediada.
III. Anormalidades en la repolarización electrocardiográfica	
Menor	Ondas T invertidas en derivaciones precordiales derechas (V1 y V3) en personas mayores de 12 años y en ausencia de bloqueo de rama derecha.
IV. Arritmias	
Menor	Taquicardia ventricular sostenida o no sostenida con imagen de bloqueo de rama izquierda documentada en el ECG, monitoreo Holter o ergometría.
	Extrasístoles ventriculares frecuentes (más de 1.000/24 hs en monitoreo Holter).
V. Disfunción global y/o regional y alteraciones estructurales*	
Mayor	Dilatación severa y disminución de la fracción de eyección ventricular derecha sin (o sólo mínimo) compromiso ventricular izquierdo.
	Aneurismas ventriculares derechos localizados (áreas aquinéticas o disquinéticas con protrusión diastólica).
	Dilatación segmental severa del ventrículo derecho.
Menor	Dilatación ventricular derecha global leve y/o reducción de la fracción de eyección con ventrículo izquierdo normal.
	Leve dilatación segmental del ventrículo derecho.
	Hipoquinesia ventricular derecha regional.
VI. Características del tejido de las paredes	
Mayor	Reemplazo fibroadiposo de miocardio en biopsia endomiocárdica.

* Detectado por ecocardiografía, angiografía, resonancia magnética o centellografía radioisotópica.

mente desdoblado en los casos de eyección prolongada del VD.

Algunos pacientes cursan con falla cardíaca derecha, especialmente los mayores de 50 años. Sin embargo, hemos observado pacientes jóvenes en quienes la falla cardíaca derecha fue la forma de presentación de la enfermedad.

Las arritmias ventriculares, incluyendo desde las extrasístoles aisladas sintomáticas o asíntomáticas hasta la TV sostenida o no sostenida con imagen electrocardiográfica de bloqueo de rama izquierda, son las formas características de presentación. Como ya se ha mencionado, la fibrilación ventricular y la muerte súbita pueden ser observadas durante la práctica de deportes competitivos o ejercicio extremo. Como ejemplo, una paciente de nuestro Servicio presentó 2 episodios de TV, uno mientras corría como parte de su entrenamiento físico y otro mientras bailaba. No obstante, el paciente puede presentar muerte súbita en reposo o durante el sueño y así ha sucedido en individuos con examen físico normal.

También es factible observar arritmias supraventriculares, incluyendo extrasístoles auriculares, aleteo, taquicardia y fibrilación auricular.

En conclusión, la MAVD es una enfermedad polimórfica con un amplio espectro de presentación clínica. La presencia de antecedentes familiares de muerte súbita y ECG anormal debe inducir a la sospecha clínica.

La enfermedad de Naxos es una forma de MAVD, observada en la isla de Naxos, Grecia. Es hereditaria, con transmisión autosómica recesiva y penetración familiar del 90%. En esta enfermedad la MAVD está asociada con queratosis palmoplantar. La circunscripción de la enfermedad a esta isla puede haber resultado de uniones de consanguinidad.

En 1997 comunicamos el hallazgo de pacientes afectados de MAVD que presentaban, conjuntamente con la miocardiopatía, catarata polar anterior en el examen oftalmológico. Se suponía que el gen de la catarata polar anterior era adyacente al de la MAVD en el cromosoma 14. A partir de este hallazgo, la investigación de la presencia de catarata polar anterior por el grupo de Padua encontro, *a priori*, una incidencia considerable en familiares de pacientes afectados (comunicación personal). Fontaine y colaboradores también investigan la asociación nosológica entre sus pacientes (comunicación personal). El interés radica en el hallazgo de un elemento diagnóstico que permita, en forma incruenta, sospechar la presencia de MAVD en una etapa temprana de la vida del paciente y prevenir la muerte súbita. Sin embargo es improbable que la catarata polar anterior se presente en todos los individuos con MAVD dado el número de locus en diferentes cromosomas que han sido reconocidos en los últimos tiempos en relación con la enfermedad cardíaca.

Exámenes complementarios no invasivos

La *radiografía de tórax* suele ser normal, a menos que el paciente presente signos de falla cardíaca derecha. En ese caso se observará la dilatación de las cavidades derechas.

El *ECG de reposo* es de suma utilidad y muestra alteraciones hasta en el 90% de los casos, pero este porcentaje varía según distintos autores[26]. El hallazgo más común es la presencia de ondas T negativas de V1-V3 extendiéndose, a veces, hasta precordiales izquierdas. Sin embargo este cambio es considerado un criterio menor porque puede observarse en mujeres normales y en niños menores de 12 años o puede ser secundario a un bloqueo de rama derecha aislado o a una cardiopatía congénita con sobrecarga de VD. El hallazgo electrocardiográfico característico es la presencia de ondas de postexcitación ventricular, llamadas ondas Epsilon, observadas en el 30% de los casos. Estas ondas de poca amplitud, ubicadas en el comienzo del segmento ST en derivaciones precordiales derechas, se deben a la presencia de potenciales tardíos. Estos pueden ser también detectados en el ECG de señal promediada. Se generan en islas de miocardio sobreviviente en medio del tejido adiposo y fibroso, y reflejan áreas de conducción lenta que predisponen a arritmias ventriculares de reentrada. La evolución electrocardiográfica en un paciente de nuestro Servicio mostró la aparición de ondas Epsilon sólo cuando el deterioro del miocardio ventricular derecho fue significativo. La activación ventricular derecha demorada se manifiesta dentro de un espectro amplio de anormalidades, entre ellas el bloqueo incompleto o completo de rama derecha, la prolongación del QRS en precordiales derechas y las ya mencionadas ondas Epsilon. Los primeros serían el reflejo de la existencia de bloqueos parietales o intraventriculares más que de defectos de conducción en el sistema especializado (bloqueo septal)[27]. La prolongación del QRS en precordiales derechas y las ondas Epsilon son consideradas criterios mayores. La prolongación localizada del complejo QRS en V1-V3 durante más de 110 mseg es un marcador diagnóstico bastante sensible y específico. Alteraciones menos comunes incluyen ondas P mayores de 2,5 mV, complejos QRS de bajo voltaje en derivaciones periféricas e inversión de onda T en cara inferior.

Ecocardiograma: La ecocardiografía bidimensional es de suma utilidad diagnóstica.[28,29] El ecocardiograma puede demostrar la presencia de agrandamiento ventricular derecho o dilataciones zonales

múltiples y áreas de disquinesia, sobre todo apical o en la región inferobasal. Asimismo se ha descripto incrementado grosor de la banda moderadora, dilatación irregular del tracto de salida del VD y alteraciones trabeculares.[30]

Estos hallazgos se asocian con arritmias ventriculares severas e infiltración con progresiva dilatación de la pared ventricular derecha, aún en pacientes asintomáticos. El ventrículo izquierdo puede mostrar hipoquinesia difusa severa y depresión de la fracción de eyección, ejemplificdo en el caso descripto por Pinamonti y colaboradores[31]. El eco-Doppler demuestra las propiedades diastólicas alteradas del VD.

Es importante tener en cuenta que las alteraciones descriptas son inusuales en las formas leves. En las formas severas se debe prestar atención a la presencia de prolapso y regurgitación tricuspídea como también a la existencia de prolapso valvular mitral, que ha sido reconocido recientemente como condición asociada frecuentemente a la MAVD.[32]

La *resonancia nuclear magnética* (RNM) y la *tomografía computada* (TC): la RNM y la TC proveen información de gran valor diagnóstico. La RNM analiza las dimensiones y el comportamiento dinámico de las cámaras cardíacas e identifica al tejido adiposo intramiocárdico mejor que cualquier otro examen no invasivo. Posee la habilidad de caracterizar tejidos específicamente, diferenciando grasa (de señal muy brillante) de músculo[33]. Es el mejor método para demostrar la presencia de grasa subepicárdica característica de la enfermedad. El sitio de señal más intenso sugerente de infiltración grasa está relacionado con el área de origen de la TV, lo que representa una gran ayuda al electrofisiólogo para el mapeo y ablación de la arritmia[34].

Sin embargo recientes estudios demuestran algunas limitaciones debidas a la variabilidad de interpretación entre distintos observadores al evaluar el adelgazamiento parietal ventricular derecho y los depósitos de grasa que constituyen los cambios más característicos de la enfermedad.

Recientemente se ha puesto énfasis en métodos funcionales como estimación de volumen de VD con cine-RNM. La combinación de ECG de señal promediada con RNM es de gran ayuda en la diferenciación de MAVD y TV derecha idiopática. Es importante considerar que, en presencia de hallazgos ecocardiográficos típicos, la RNM puede ser evitada como así también la angiografía.

La TC muestra el compromiso localizado o difuso y la dilatación de VD que se observa en esa enfermedad como así también el afinamiento de la pared y la hipoquinesia del VD. El hecho distintivo es el marcado incremento de la grasa subepicárdica delineado por análisis densitométrico de la imagen tomográfica.

Exámenes complementarios invasivos

Cineangiografía de VD. Es considerado el método invasivo más útil para el diagnóstico de la enfermedad. La presencia de zonas o protrusiones parietales aquinéticas o disquinéticas en las regiones infundibular, apical y subtricuspídea (triángulo de la displasia) tienen una especificidad diagnóstica mayor del 90%.[35]

También se observa aumento del volumen de fin de diástole, persistencia del colorante por más de 20 latidos en la pared inferior del VD en fisuras y aneurismas, y prolapso valvular. Sin embargo, también existe una considerable variabilidad entre observadores al evaluar la anormalidad del movimiento parietal. Es importante tener en cuenta que un angiograma negativo no descarta MAVD.

Estudio electrofisiológico invasivo (EEF). Este estudio tiene como principal objetivo la inducción de TV o fibrilación ventricular y la evaluación de drogas antiarrítmicas o del defibrilador implantable. También permite detectar potenciales tardíos en forma de pequeñas ondas a continuación del QRS. La inducción de TV permite definir las características morfológicas de la arritmia y precisar su región de origen, en especial cuando no existen trazados que hayan registrado un episodio espontáneo de ella. El marcapaseo programado puede ser usado para evaluar inducción de TV en casos asintomáticos, pero su sensibilidad es baja. Asimismo, la estimulación programada puede evaluar inducción de taquicardia supraventricular. La infusión de isoproterenol durante el EEF incrementa su sensibilidad. Sin embargo es dable tener en cuenta que la estimulación ventricular programada puede inducir fibrilación ventricular.

Pronóstico

La falta de estudios a largo plazo no permite una aseveración exacta del pronóstico de la enfermedad. En general el número de pacientes incluidos en ellos no es importante. Sin embargo, algunas aseveraciones son posibles en relación con el pronóstico de la enfermedad. La historia natural de la MAVD está relacionada, fundamentalmente, con la inestabilidad eléctrica ventricular que puede precipitar un paro cardíaco en cualquier momento de la vida del paciente. La enfermedad es progresiva y el VD puede verse afectado en forma difusa con el progreso de la misma.[36] En esos casos el paciente presenta falla cardíaca derecha, lo cual sugiere progresión de la enfermedad en VD y mayor grado de severidad. Asimismo el ventrículo izquierdo puede comprometerse provocando falla cardíaca global.

La afectación del ventrículo izquierdo es signo de mal pronóstico.

Las arritmias cardíacas pueden desaparecer espontáneamente en algunos casos[37], aunque es imperativo instituir terapia en los pacientes afectados dado el alto grado de mortalidad. Así por ejemplo, si se utiliza terapia farmacológica convencional, no guiada por EEF, la incidencia de muerte súbita es del 1% anual[38]. Otros autores hablan de una mortalidad del 2,5% anual, la mayor parte en individuos asintomáticos. En un seguimiento a 4,5 años, Berder describe una mortalidad del 4%.[39] En cambio Pinamonti describe una mortalidad del 19% tras un seguimiento promedio de 8,2 años.[40] Como se observa, existen enormes discrepancias entre los distintos autores, por lo cual es imperativo un estudio cooperativo que incluya un número más significativo de casos. Cuando se agrega miocarditis con compromiso biventricular y falla cardíaca congestiva existe un 1% anual de incremento adicional de la mortalidad.[38-41]

Estratificación del riesgo

Ya hemos dicho que los pacientes afectados de MAVD presentan un riesgo considerable de muerte súbita. La falta de estudios controlados y prospectivos que evalúen marcadores clínicos predictivos de presentación de arritmias malignas genera interrogantes respecto de la prevención misma.

La muerte súbita, como se enunció, puede ser la primera manifestación de la enfermedad en individuos jóvenes y atletas. La información existente indica que, con mucha frecuencia, las arritmias ventriculares se desencadenan con el esfuerzo en los pacientes afectados. Por lo tanto todo individuo identificado o sospechado de tener la enfermedad está en riesgo de muerte súbita, en especial durante la realización de ejercicio físico, tenga o no síntomas o arritmias ventriculares. Por esta razón se recomienda a los pacientes con MAVD evitar las actividades deportivas, especialmente las competitivas. Sin embargo existe aún el interrogante de si se debe instituir tratamiento profiláctico a pacientes con síntomas leves o asintomáticos en los cuales la enfermedad se detectó durante un chequeo familiar.

El análisis retrospectivo de distintas series demuestra, *a priori*, que el mayor riesgo está indicado por: edad joven, antecedentes familiares de muerte súbita, práctica de deportes competitivos por individuos afectados, síncope y episodios de arritmias ventriculares complejas o TV, compromiso severo de VD con disminución de la fracción de eyección y compromiso ventricular izquierdo.

La conducta ante esos pacientes incluye la evaluación detallada de la historia clínica en busca de antecedentes familiares de la enfermedad o muerte súbita y la existencia de síncope, además de ECG de reposo, monitoreo Holter de 24 horas, ergometría y ECG de señal promediada. El EEF invasivo con estimulación ventricular programada se reserva para aquellos pacientes que presentaron TV o fibrilación ventricular, pacientes con síncope y evaluación no invasiva negativa y pacientes asintomáticos con historia familiar de muerte súbita a edad temprana, TV no sostenida y función ventricular derecha disminuida.

Tratamiento

No existe en la actualidad una normatización del tratamiento de esta enfermedad. Por ello, el manejo de pacientes con MAVD es individual y basado en la experiencia de cada centro. El tratamiento se dirige fundamentalmente al control de arritmias ventriculares malignas. En pacientes con falla cardíaca derecha o global, la terapia es la usual en estas condiciones.

Tratamiento farmacológico. Es de elección en pacientes con arritmias ventriculares bien toleradas y no amenazadoras de la vida. Tiene como objetivo el control y la prevención de TV y de fibrilación ventricular. Dado que los episodios de TV en la MAVD pueden ser repetitivos, pobremente tolerados, incesantes y amenazadores de la vida, el protocolo de tratamiento agudo incluye cardioversión eléctrica, estimulación programada y, finalmente, la administración de antiarrítmicos endovenosos como la amiodarona.

El tratamiento crónico se basa en la terapia con drogas antiarrítmicas como método inicial y más frecuentemente usado. Si la función ventricular izquierda es normal, las drogas antiarrítmicas de clase I pueden ser usadas con bastante seguridad. Si la función ventricular izquierda está deprimida, la amiodarona es la droga preferida por algunos autores. Pueden combinarse amiodarona y agentes clase I o amiodarona más betabloqueantes. La evaluación de la evidencia disponible sugiere que el sotalol o la amiodarona, solos o con betabloqueantes, son las drogas más efectivas con un riesgo proarrítmico relativamente bajo. Sin embargo es importante tener en cuenta que, según publicaciones recientes, se han demostrado las limitaciones del tratamiento con drogas, incluyendo el sotalol, en la prevención de muerte súbita.[42] Otros estudios demuestran que el sotalol es la droga más efectiva en el tratamiento de TV inducible y no inducible en la MAVD, con eficacia de más del 68% y 82%, respectivamente.[43] A pesar de todo su definitiva eficacia en la prevención de la muerte súbita en pacientes con MAVD debe ser establecida.

Los pacientes con TV sostenida o FV deben recibir terapia guiada por estimulación ventricular programada con testeo de drogas.

El tratamiento no farmacológico se utiliza en pacientes con arritmias ventriculares amenazadoras de la vida a quienes las drogas antiarrítmicas resultaron inefectivas, o no son aplicables porque no se logró inducir la arritmia ventricular que presentó el paciente espontáneamente durante el EEF o porque están asociadas con efectos colaterales serios.

Desfibrilador implantable. Es la más efectiva terapia para prevenir la muerte súbita. Es utilizada en las formas severas de la enfermedad por su capacidad de proveer marcapaseo antitaquicardia y choque eléctrico. En pacientes con síncope o paro cardíaco y TV no inducible, el desfibrilador implantable representa la primera opción. Es recomendable también en pacientes resucitados de paro cardíaco causado por TV rápida o FV, pacientes con severo compromiso ventricular derecho y pobre tolerancia a la TV y en los que presentan muerte súbita en un miembro cercano de la familia.

Ablación por radiofrecuencia. Esta es una muy interesante medida terapéutica en pacientes con MAVD. Hay que considerar, sin embargo, que a pesar de que se han reportado resultados positivos entre el 60% y el 90% de los casos tratados en agudo, la recurrencia de TV *a posteriori* se observa en alrededor de la mitad de los casos y estas recurrencias pueden provocar muerte súbita. Esta discrepancia entre resultados agudos y a largo plazo puede ser explicada por la naturaleza progresiva de la enfermedad que posibilita la ocurrencia de nuevos focos arritmogénicos. En ese caso la morfología de la TV recurrente es usualmente diferente a la que previamente se ablacionó. Por lo tanto esta forma de terapia debe ser utilizada en situaciones clínicas de TV incesante, refractaria o cuando existe intolerancia a las drogas o se evidencia recurrencias frecuentes de TV luego del implante de un desfibrilador. La TV hemodinámicamente estable y bien tolerada, no suprimida por drogas en el EEF, puede representar otra indicación en presencia de enfermedad localizada y función ventricular derecha conservada.

La existencia de varias morfologías de TV no contraindica el procedimiento. Se ha observado que la ablación de una zona puede abolir más de una morfología de taquicardia e incluso una droga inefectiva antes de la ablación puede ser efectiva luego de la misma. El proceso tiene la ventaja de que puede repetirse cuando haya resultado inefectivo, siendo el segundo procedimiento más rápido dado que el área que se ablaciona ya ha sido localizada y la probabilidad de éxito se incrementa.

Cirugía. Este procedimiento se utiliza en casos seleccionados para aislar completamente la pared ventricular derecha.[44] Está basada en el principio de que el VD realiza sólo una pequeña contribución a la hemodinamia cardíaca y que el aislamiento de su pared libre previene la transmisión de ritmos anormales al ventrículo izquierdo. Algunos autores informaron sobre la experiencia de combinar resección miocárdica y crioablación del área arritmogénica determinada por mapeo endocárdico preoperativo.

El trasplante cardíaco es la forma última de terapia y está indicado en casos de extrema dilatación ventricular derecha e incontrolable compromiso hemodinámico o cuando hay compromiso extremo de ventrículo izquierdo o compromiso biventricular. Según Fontaine, en su experiencia no ha tenido que utilizar nunca esta forma de terapia para controlar arritmias cardíacas.

Conclusión

El mayor reconocimiento médico de esta entidad nosológica en la práctica clínica y la disponibilidad de nuevos métodos de diagnóstico han permitido detectar un incrementado número de pacientes afectados. La existencia de sutiles datos clínicos y electrocardiográficos debe conducir al clínico a proseguir investigando la presencia de MAVD.

El mayor obstáculo es la detección de los casos asintomáticos. Con ello, la enfermedad adquiriría, probablemente, una mayor prevalencia de la que se reconoce en la actualidad. La existencia de formas familiares de MAVD y un mejor entendimiento del amplio espectro de sus manifestaciones, representan una gran ayuda en la detección de nuevos casos.

Esta miocardiopatía recientemente reconocida presenta nuevos desafíos a la investigación médica. Su etiopatogenia no totalmente conocida, su peculiar sustrato patológico y el incompleto conocimiento acerca de su evolución y pronóstico, requieren la realización de grandes estudios multicéntricos prospectivos para develar estos interrogantes. Algunos ya han comenzado. La realización de programas de detección y la participación en estudios colaborativos internacionales nos permitiría tener más información acerca de la relevancia de la enfermedad en la Argentina.

SUMMARY

ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR DYSPLASIA CARDIOMYOPATHY. A REVIEW OF THE DIAGNOSIS, PROGNOSIS AND TREATMENT

The arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy (ARVD/C) is a new form of myocardial disease probably more frequent than commonly reported. It is characterized pathologically by progressive fibrofatty replacement of the right ven-

tricular myocardium and clinically by malignant ventricular arrhythmias. Although it was considered an uncommon disease, it has been increasingly reported as cause of sudden arrhythmic death in young and otherwise healthy individuals.

The etiology remains partially unknown although an autosomal dominant genetic predisposition was demonstrated. Non-familial and familial forms of the disease have been reported in the literature.

The clinical manifestations varied from asymptomatic patients with an episode of sudden cardiac death as first symptom to chronically symptomatic patients with right or biventricular failure. Major and minor criteria have been proposed for a positive diagnosis, which is very useful in the clinical practice. Common symptoms include exercise-induced palpitations, fatigue, dizziness, atypical chest pain and near-syncope or syncope. The physical examination is normal in about 50% of the patients. The remaining patients can show signs of right ventricular failure.

Frequently, the chest X-ray is normal. The 12-lead ECG is a key screening diagnostic test showing abnormalities in up to 90% of cases. A common finding is T-wave inversion in V1-V3, and sometimes through V6. The characteristic ECG finding is the presence of Epsilon waves on the ST segment in right precordial leads, which can also be demonstrated in the signal-averaged ECG.

The two-dimensional echocardiography is a very useful diagnostic test. Findings reported included right ventricular enlargement or multiple outpouchings and dyskinetic areas, mainly in the apical region or infero-basal wall. Structural abnormalities of the moderator band, isolated dilatation of the right ventricular outflow tract, and travecular disarrangement have also been published. The left-ventricle is less frequently involved. In severe cases, tricuspid valve regurgitation can be found. Mitral valve prolapse is sometimes observed.

Magnetic resonance imaging (MRI) and computerized tomography (CT) provide useful additional information. The MRI shows excellent delineation of fat, which provides brighter signal and outline the subepicardial fat infiltration characteristic of this disease. The CT scan features are a localized or diffuse involvement and dilatation of right ventricle, thinning of the right ventricular wall and hypokinesis.

The right ventricular cine-angiography is the gold standard for the diagnosis of the disease. The presence of akinetic of dyskinetic areas in the so-called Triangle of Dysplasia (infundibulum, apical and subtricuspid region of the right ventricle) has a diagnostic specificity greater than 90%. It is also observed increased end-diastolic volume, slow evacuation of dye along the inferior wall, in fissures and aneurysms and in poorly contractile areas, and tricuspid valve prolapse associated with mild tricuspid insufficiency. A negative right ventricular angiogram does not rule out ARVD/C.

The endomyocardial biopsy may be helpful to confirm the diagnosis.

The electrophysiological study with programmed ventricular stimulation is performed to induce ventricular tachycardia, define its morphologic characteristics and precise the region or origin in the right ventricle. It is very useful to evaluate the efficacy of antiarrhythmic drug treatment and implantable cardioverter defibrillator therapy.

The electrophysiological study with programmed ventricular stimulation is performed to induce ventricular tachycardia, define its morphologic characteristics and precise the region of origin in the right ventricle. It is very useful to evaluate the efficacy of antiarrhythmic drug treatment and implantable cardioverter defibrillator therapy.

The prognosis and natural history of ARVD/C is mainly related to the ventricular instability that can precipitate cardiac arrest at any time during the course of the disease.

The incidence of sudden cardiac death is 1% per year in patients with empiric antiarrhythmic drug treatment. If congestive heart failure is present, there is an additional 1% mortality per year.

At present, there is limited information about clinical outcome of affected patients with overt disease, and even less on asymptomatic affected individuals.

The goal of the therapy is to prevent recurrent malignant ventricular arrhythmias.

Although there are no precise guidelines to determine which are the patients who need to be treated and the best therapeutic approach, pharmacological treatment guided by programmed ventricular stimulation is considered the first step in patients with well-tolerated ventricular tachycardia. Class I, class III antiarrhythmic drugs and betablockers, alone or combined, are the first and most frequently used therapy.

The implantable cardioverter defibrillator is being increasingly used in the treatment of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. In patients with frequent or incessant ventricular tachycardia or those who developed important side effects during drug therapy, radiofrequency ablation is the treatment of choice. Cardiac surgery and transplant are rarely indicated.

Bibliografía

1. Frank R, Fontaine G, Vedel J y col: Electrocardiologie de quatre cas de dysplasie ventriculaire droite arrythmogène. Arch Mal Coeur 1978; 71: 963-972.

2. Corrado D, Fontaine G, Marcus FI y col, for the Study Group on Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy of the Working Groups on Myocardial and Pericardial Disease and Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the Scientific Council on Cardiomyopathies of the World heart Federation: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. J Cardiovasc Electrophysiol 2000; 11: 827-832.
3. Richardson PJ, McKenna WJ, Bristow M y col: Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. Circulation 1996; 93: 841-842.
4. Marcus FI, Fontaine G, Guiraudon G y col: Right ventricular dysplasia: a report of 24 cases. Circulation 1982; 5: 384-399.
5. Lobo FV, Heggtveit HA, Butany J y col: Right ventricular dysplasia: morphological findings in 13 cases. Can J Cardiol 1992; 8: 261-268.
6. Pinamonti B, Miani D, Sinagra G y col: Familial right ventricular dysplasia with biventricular involvement and inflammatory infiltration. Heart 1996; 76: 66-69.
7. Fontaine G, Fontaliran F: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia masquerading as dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1999; 84: 1143.
8. Fontaine G, Fontaliran F: About the histology of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Circulation 1997; 96: 2089.
9. Mallat Z, Tedqui A, Fontaliran F y col: Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. N Engl J Med 1996; 335: 1190-1196.
10. Valente M, Calabrese F, Thiene G y col: In vivo evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Am J Pathol 1998; 152: 479-484.
11. Laurent M, Descaves C, Biron Y y col: Familial form of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Am Heart J 1987; 113: 827-829.
12. Buja G, Nava A, Martini B y col: Right ventricular dysplasia: a familial cardiomyopathy? Eur Heart J 1989; 10 (suppl D): 13-15.
13. Marcus FI, Fontaine G, Guiraudon G y col: Right ventricular dysplasia: a report of 24 cases. Circulation 1982; 5: 384-399.
14. Nava A, Scognamiglio R, Thiene G y col: A polymorphic form of familial arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Am J Cardiol 1987; 59: 1405-1409.
15. Blomstrom-Lundqvist C, Enestrom S, Edvardsson N y col: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia presenting with ventricular tachycardia in a father and a son. Clin Cardiol 1987; 10: 277-283.
16. Nava A, Theine G, Canciani B y col: Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 1222-1228.
17. Frances R, Rodríguez Benítez AM, Cohen DR: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia and anterior polar cataract. Am J Med Genet 1997; 73: 125-126.
18. Coonar AS, Protonotarios N, Tsatsopoulou A y col: Gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with diffuse nonepidermolytic palmo-plantar keratoderma and wolly hair (Naxos Disease) maps to 17q21. Circulation 1998; 97: 2049-2058.
19. Rampazzo A, Nava A, Danieli GA y col: The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-24. Hum Mol Genet 1994; 3: 959-962.
20. Severini GM, Krajinovic M, Pinamonti B y col, and the Heart Muscle Disease Study Group: A new locus for arrhythmogenic right ventricular dysplasia on the long arm of chromosome 14. Genomics 1996; 31: 193-200.
21. Rampazzo A, Nava A, Erne P y col: A new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD2) maps to chromosome 1q42-143. Hum Mol Genet 1995; 4: 2151-2154.
22. Rampazzo A, Nava A, Miorin M y col: ARVD4, a new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, maps to chromosome 2 long arm. Genomics 1997; 45: 263.
23. Ahman F, Li D, Karibe A y col: Localization of a gene responsible for arrhythmogenic right ventricular dysplasia to chromosome 3p23. Circulation 1998; 98: 2791-2795.
24. Li D, Ahmad F, Gardner MJ y col: The locus of a novel gene responsible for arrhythmogenic right ventricular dysplasia characterized by early onest and high penetrance maps to chromosome 10p12-14. Am J Hum Genet 2000; 66: 148-156.
25. McKenna WJ, Thiene G, Nava A y col: Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Br Heart J 1994; 71: 215-218.
26. Corrado D, Basso C, Thiene G y col: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment. Heart 2000; 83: 588-595.
27. Fontaine G, Frank R, Tonet JL y col: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a clinical model for the study of chronic ventricular tachycardia. Jpn Circ 1984; 84: 515-538.
28. Laurenceau JL, Lienhart JF, Malergue MC y col: Echocardiographie dans le syndrome ventricule droit papyrace. Arch Mal Coeur Viass 19979; 72: 258-262.
29. Baran A, Nanda N, Falkof ME y col: Two-dimensional echocardiographic detection of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Am Heart J 1982; 103: 1006-1007.
30. Scognamiglio R, Fasoli G, Nava A y col: Relevance of subtle echocardiographic findings in the early diagnosis of the concealed form of right ventricular dysplasia. Eur Heart J 1989; 10 (suppl D): 27-28.
31. Pinamonti B, Pagnan L, Bussani R y col: Right ventricular dysplasia with biventricular involvement. Circulation 1998; 98: 1943-1945.
32. Fontaine G, Fontaliran F, Frank R: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathies. Clinical forms and main differential diagnoses (Editorial). Circulation 1998; 97: 1532-1535.
33. Auffermann W, Wichter T, Breithardt G y col: Arrhythmogenic right ventricular disease: MR imaging vs angiography. Am J Roentgenol 1993; 161: 549-555.
34. Klersy C, Raisaro JA, Salerno C y col: Arrhythmogenic right and left ventricular disease: evaluation by computed tomography and nuclear magnetic resonance imaging. Eur Heart J 1989; 10 (suppl D): 33-36.
35. Daliento L, Rizzoli G, Thiene G y col: Diagnostic accuracy of right ventriculography in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Am J Cardiol 1990; 66: 741-745.
36. Blomström-Lundqvist C, Sabel Cg, Olsson SB: A long term follow-up of 15 patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Br Heart J 1987; 58: 477-488.
37. Leclercq JF, Coumel P: Characteristics, prognosis and treatment of ventricular arrhythmias and right ventricular dysplasia. Eur Heart J 1989; 10 (Suppl D): 61-67.
38. Fontaine G, Fontaliran F, Iwa T y col: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Definition and mechanism of sudden death. En: Akhtar M, Myerburg RJ, Ruskin JN (eds): Sudden cardiac death: prevalence, mechanisms, and approaches to diagnosis and management. Malvern PA, Williams Wilkins, 1994, pp 226.
39. Berder V, Vauthier M, Mabo P y col: Characteristics and outcome in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Am J Cardiol 1995; 75: 411-414.
40. Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G y col, and the Heart Muscle Disease Study Group: Long-term evolution of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. Am Heart J 1995; 129: 412-415.

41. Girard F, Fontaine G, Fontaliran F y col: Catastrophic global heart failure in a case of non-arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Heart Vessels 1997; 12: 152-154.
42. Haverkamp W, Martínez-Rubio A, Hief C y col: Efficacy and safety of d,l-Sotalol in patients with ventricular tachycardia and in survivors of cardiac arrest. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 487-495.
43. Wichter T, Borggrefe M, Hoverkamp W y col: Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. Circulation 1992; 86: 29-37.
44. Guiraudon GM, Klein GJ, Gulamhusein SS y col: Total disconnection of the right ventricular free wall: surgical treatment of right ventricular tachycardia associated with right ventricular dysplasia. Circulation 1983; 67: 463-470.

Un hombre puede estar cumpliendo el objeto de su existencia con solo preguntar una cuestión que él no puede responder, o intentando llevar a cabo una tarea que no es capaz de realizar.

OLIVER WENDELL HOLMES

III Reunión de los Servicios de Cardiología de los Hospitales Italianos de Argentina

13 y 14 de octubre 2000

PRESIDENTE: JUAN ANGEL PLASTINO. SECRETARIO GENERAL: LUIS R. CARTASEGNA. CO-PRESIDENTES: ARTURO CAGIDE, ESTEBAN DE GIOVANNI, CARLOS DUMONT, RICARDO MARTELLOTTO

La presente publicación corresponde al desarrollo de las Jornadas "Hospitalia 2000" que se realizaron los días 13 y 14 de octubre.

En esta III Reunión de los Servicios de Cardiología de los Hospitales Italianos de Argentina se fijaron algunos objetivos básicos:

1. Que los participantes fueran profesionales pertenecientes o relacionados con los Servicios de Cardiología de los Hospitales Italianos.

2. Que en el temario se trataran los temas vinculados al siempre descripto como trípode básico para un Servicio en óptimo funcionamiento.

a. Asistencia actualizada.

b. Docencia en la especialidad.

c. Investigación clínica y/o básica.

3. Que se conformara para que todos los asistentes tuvieran una activa participación.

4. Que se obtengan y publiquen conclusiones de la reunión.

Para la adecuada diagramación del segundo objetivo se invitó a dictar conferencias sobre los temas mencionados a los Profesores Doctores Horacio Cingolani, Abel Moreyra y Arturo Cagide.

La activa participación y las conclusiones se obtuvieron mediante el desarrollo de talleres que trabajaron sobre temas preelaborados.

Esta publicación pretende ser la concreción del cuarto objetivo.

Es nuestro deseo que este intercambio de experiencias y anhelos sea fecundo para lograr el objetivo común de mejorar cada día en el ejercicio de nuestra profesión.

Por último deseamos hacer llegar nuestro agradecimiento a todas las empresas que se hicieron presentes con su apoyo económico, por posibilitar el desarrollo de "Hospitalia 2000".

DR. LUIS R. CARTASEGNA — *Secretario General*

DR. JUAN ANGEL PLASTINO — *Presidente*

CONFERENCIA I

Investigación Clínica y Básica en Cardiología

Prof. Dr. HORACIO CINGOLANI
Director del Centro de Investigaciones Cardiovasculares
CONICET - UNLP

Aunque la mayor parte de los médicos aceptamos que la investigación básica es la que se realiza con animales y la investigación clínica es la realizada en pacientes, esta clasificación ha sido cuestionada. Para algunos especialistas en el tema, la especie utilizada para probar una hipótesis no define el tipo de investigación que se realiza. Una clasificación mejor sería, posiblemente, dividir la investigación en básica y aplicada.

La investigación básica está destinada a describir mecanismos aún conocidos sin pretender aplicación o rédito alguno (los investigadores saben que si el mecanismo es nuevo la investigación bien hecha, tarde o temprano, tendrá aplicación práctica).

Esta investigación básica puede hacerse en animales o en seres humanos.

¿Y la investigación clínica? Alfredo Lanari decía que si hacíamos experimentos en la rata diabética o hipertensa hacíamos investigación clínica puesto que pretendíamos resolver problemas de aplicación clínica.

Debemos reconocer, con las salvedades anteriores, que generalmente se denomina investigación clínica a la realizada con pacientes; puede ser ésta básica o aplicada, pero en la mayoría de los casos es aplicada puesto que busca encontrar una aplicación a un mecanismo nuevo la investigación es básica aunque haya sido realizada en pacientes.

Bernardo Houssay escribía: "[...] la investigación básica persigue hallar verdades nuevas aún desconocidas, las cuales en general son inesperadas y tendrán consecuencias no siempre previsibles al principio...".

Comroe y Drips analizaron retrospectivamente durante 1971-1977 qué hizo posibles a los que ellos consideraron los diez adelantos mayores de la ciencia médica en los últimos años. Analizaron para ello 6.000 publicaciones científicas. Los diez adelantos fueron: 1) antibióticos; 2) prevención de la poliomielitis; 3) cirugía cardíaca; 4) trasplantes; 5) tratamiento de la hipertensión arterial; 6) resucitación cardíaca; 7) tratamiento de las arritmias; 8) quimioterapia; 9) unidades intensivas; 10) tratamiento del infarto de miocardio.

Luego de un meticuloso estudio estos autores llegaron a la conclusión de que los estudios clave que posibilitaron estos diez adelantos provenían en un 62% de la investigación básica y en un 38% de la investigación aplicada (observemos que no se especifica la especie usada). Del 62% de la investigación básica, un 42% no pretendía solucionar ningún problema ni tenía relación alguna con el tema que contribuyó a solucionar.

La investigación cardiológica (básica y clínica) está subdesarrollada en nuestro país. Así lo demuestra el escaso número de publicaciones o presentaciones en ambientes científicos en los cuales existe una selección rigurosa. En la publicación más prestigiosa de la cardiología básica, *Circulation Research*, se recibieron para ser considerados para su publicación, entre el 1/7/99 y el 30/6/00, 1.114 manuscritos; sólo 11 de ellos fueron latinoamericanos y entre ellos sólo 3 argentinos; el resto se distribuyó entre México, Brasil y Chile. La Figura 1 muestra la distribución geográfica de los trabajos recibidos por esta publicación en el lapso mencionado. Observemos que sólo un 1% provinieron de Latinoamérica. Cálculos similares podrían hacerse posiblemente en relación con otras prestigiosas revistas científicas o con la presentación de trabajos anuales a la American Heart Association.

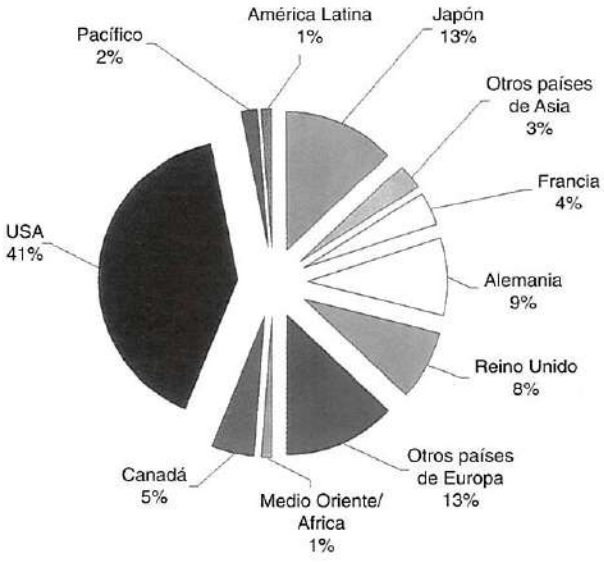


Figura 1. Distribución geográfica de los 1.114 manuscritos recibidos para ser considerados para su publicación en *Circulation Research*, desde el 1/7/99 hasta el 30/6/00. Se observa que sólo el 1% de ellos provino de Latinoamérica. Nótese que estos son los manuscritos recibidos para ser considerados para su publicación; sólo el 20% de ellos fueron publicados.

Las causas de este subdesarrollo en la investigación cardiológica hay que buscarla, posiblemente, en la falta de "premios y castigos". Por otro lado, el porcentaje del producto bruto interno que Latinoamérica dedica a la investigación está muy por debajo del de los países desarrollados del resto del mundo; y dentro de los países latinoamericanos, Argentina dedica a la investigación cifras inferiores a las de México, Brasil y Chile.

Por causas complejas, y no bien claras, la Argentina tuvo alrededor de los años 1940-1950 un papel mucho más destacado en la investigación cardiológica. Figuras como la de Oscar Orías, Eduardo Braun Menéndez, Juan Carlos Fasciolo, Alberto Taquini y Antonio Battro hacían conocer en el mundo entero a la ciencia cardiológica argentina.

Dado que la función principal de la cardiología no es la de publicar trabajos sino la de curar enfermos cardíacos, uno podría plantearse el interrogante de si las otras dos "patas" del trípode Asistencia-Docencia-Investigación ayudan o son contraproducentes para la asistencia. Esto se ha mensurado y se llegó a establecer que en aquellas instituciones académicas en las cuales se hace investigación y docencia a los pacientes les va mejor (Chen J, Radford MJ, Wang Y y col: Do "América's best hospitals" perform better for acute myocardial infarction?. N Engl J Med 1999; 340: 286-292. Taylor DH, Whellan DJ, Sloan



Figura 2. Logotipo de la Universidad Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, USA. Investigación, Enseñanza y Asistencia son las tres "patas" de un trípode.

FA: Effects of admission to a teaching hospital on the cost and quality of care for medicare beneficiaries. N Engl J Med 1999; 340: 293-299).

La prestigiosa Universidad Johns Hopkins de Estados Unidos posee un logotipo que trata de resumir estos tres principios en los que descansa la educación médica.

CONFERENCIA III

Organización de un Servicio de Cardiología en el año 2000*

Prof. Dr. ABEL E. MOREYRA
Jefe de Cardiología Clínica. Robert Wood Johnson Medical School. New Brunswick, New Jersey, USA

En los últimos años, como todos sabemos, se produjeron cambios importantes en los aspectos sociales, económicos y demográficos en nuestras poblaciones. Estos cambios han tenido (y tendrán aún más) un impacto en los sistemas de salud, y por supuesto en la cardiología que vamos a ejercer en el futuro. La Tabla 1 muestra algunos cambios que consideramos los más importantes. La importancia no sólo radica en los cambios en sí mismos sino también en la relación entre ellos y en su efecto en cascada.

* Excerpta de la conferencia pronunciada en la III Reunión de Hospitales Italianos de Argentina.

TABLA 1
CARDIOLOGIA EN EL AÑO 2000. PERSPECTIVAS

1. Cambios demográficos.
2. Cambios en las poblaciones clínicas.
3. Cambios en la estructura de los Servicios de Cardiología.
4. Cambios en la docencia en Cardiología.
5. Cambios en las relaciones con las ciencias básicas.
6. Cambios en las relaciones con la comunidad.

Cambios demográficos

En los últimos 50 años la población de los Estados Unidos aumentó en 124 millones de habitantes, con un crecimiento más acelerado en las décadas del 40 y del 50 (14,5% y 18,7% respectivamente) y un desaceleramiento en las décadas más recientes (10%). Los cambios se produjeron tanto en el número cuanto en la estructura de la población En las décadas del 40 y del 50 la población de 65 años o más era apenas el 8% o el 9% del total mientras que en la década del 90 esta población aumentó al 13%. Este "envejecimiento" de la población ha tenido un gran impacto en la atención médica de las afecciones cardiovasculares.

La pirámide de la población (casi perfecta) de los años 40 ha cambiado su forma, presentando ahora una "cintura" más ancha (edades entre 45 y 55 años) debido a las personas que nacieron después de la Segunda Guerra Mundial (*baby boomers*) y un pico más ancho debido al mencionado envejecimiento de la población (Figura 3). En la Argentina posiblemente se haya producido algo parecido, aunque en menor proporción, ya que en los años 40 hubo cambios sociales importantes y también una gran corriente inmigratoria de gente joven acompañada por hijos pequeños.

Se calcula que en Estados Unidos el ritmo de crecimiento de la población para los próximos 50 años va a ser bajo (aproximadamente el 6% al 8% anual) de modo que para el año 2050 la población habrá aumentado en 110 a 120 millones de personas. Lo importante es que la población de más de 65 años para las décadas del 2010, 2020 y 2030 sufrirá un incremento del 12%, 13% y 16% respectivamente, con el consecuente aumento en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares.

Cambios en las poblaciones clínicas

La prevalencia de una enfermedad puede ser definida como la incidencia de la enfermedad multiplicada por su duración. Aún en el caso de que se puedan controlar al máximo los factores de riesgo, los avances en el tratamiento de las enfermedades cardíacas hacen que los enfermos prolonguen su expectativa de vida (duración de la enfermedad) de manera que es inevitable un aumento de la preva-

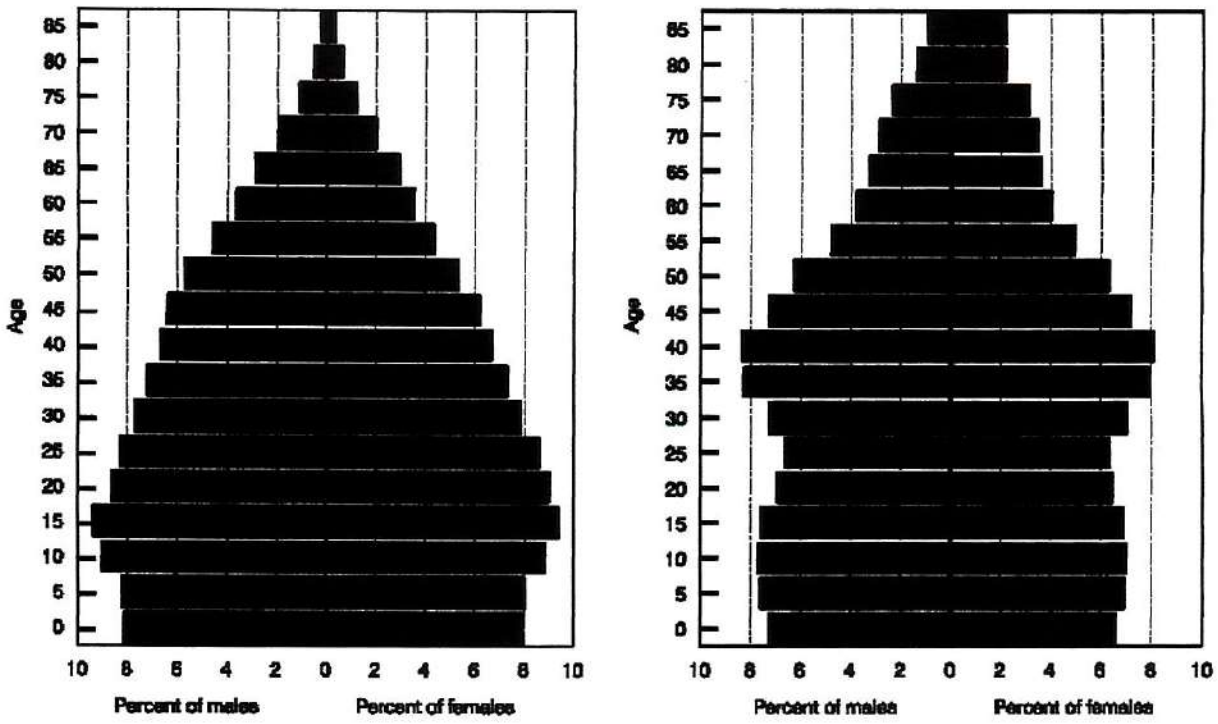


Figura 3. Pirámide de población en Estados Unidos.

lencia de las enfermedades cardiovasculares en las próximas décadas. Además, factores de riesgo como la diabetes y la obesidad están en franco aumento y posiblemente atenuarán los beneficios del control de los factores de riesgo tradicionales, como las hiperlipidemias y el tabaquismo.

El aumento de la población geriátrica trae aparejadas condiciones como la hipertensión sistólica y la insuficiencia cardíaca. El Estudio Framingham demostró que el 5% de la población entre 70 y 79 años y el 10% de los mayores de 80 años sufren de insuficiencia cardíaca. La cirugía cardiovascular ha creado nuevas poblaciones de pacientes con enfermedades valvulares y congénitas crónicas. Asimismo, los programas de trasplante cardíaco originan una población de "trasplantados" con una patología muy propia. Todo esto creará nuevas necesidades en los servicios de cardiología del futuro.

Cambios en la estructura de los Servicios de Cardiología

El funcionamiento tradicional de los Servicios de Cardiología dentro de un Departamento de Medicina Interna no parece ser una realidad tangible para el futuro (Tabla 2). Existe la necesidad de formar un "frente" común con los servicios de Cirugía y Anestesia Cardiovascular. Esto permite una relación más fluida con la Administración del hospital como así también más ejecutiva y menos individualista.

Minimizar las variaciones en el manejo de las enfermedades cardíacas es muy importante. La diversidad en el tratamiento, si bien puede enriquecer la experiencia médica, es costosa e inefectiva. Confunde a los administradores del hospital, que no saben qué y cuánto comprar. La enseñanza también resulta perjudicada porque los residentes se desorientan al ver a los médicos de planta tratar una misma enfermedad de diversas maneras. Las guías clínicas de tratamientos publicadas por la American Heart Association y el American College of Cardiology ofrecen una gran oportunidad para minimizar las variaciones y practicar una medicina basada en la evidencia.

Los médicos cardiólogos se han transformado en "adictos" a las imágenes. En la actualidad muchas de las decisiones terapéuticas se basan en imágenes; por lo tanto, una óptima calidad de imágenes

Tabla 2
CAMBIOS EN LA ESTRUCTURA DEL SERVICIO DE CARDIOLOGIA

1. Creación de un "frente común" con Cirugía y Anestesia Cardiovascular.
2. Minimizar las variaciones en la práctica cardiológica.
3. Aumentar los servicios clínicos con tecnología de avanzada.
4. Desarrollar "líneas de producto".

es una necesidad indiscutible en un servicio de Cardiología moderno. La angiografía y la ecocardiografía digital, la cardiología nuclear tomográfica y últimamente la incorporación de la resonancia magnética son muestras acabadas del equipamiento tecnológico que forma parte de la cardiología del año 2000.

En un hospital moderno el desarrollo de "líneas de producto" es muy importante, tanto para su expansión como para su progreso económico. Dada su gran prevalencia, la atención de la "línea" cardiovascular no debe ser desaprovechada ni descuidada por el hospital. Para ello se necesita un apoyo adecuado en la infraestructura y, lo que no es menos importante, la incorporación e integración de médicos con conocimientos sólidos y dispuestos a comprometerse con las grandes demandas de la cardiología moderna. El Robert Wood Johnson Hospital es un buen ejemplo de una "línea de producto" exitosa. En 1995 se creó el Heart Center of New Jersey en el cual se ofrece un portafolio de productos, desde los más sencillos a los más complejos, en el campo de la cardiología. Los resultados están a la vista: el número de cateterismos aumentó de 3.179, en 1995, a 4.700 en el 2000; las angioplastias, de 1.667 a 2.740; las cirugías cardíacas, de 795 a 1.440; los estudios electrofisiológicos, de 311 a 1.487; la implantación de marcapasos y desfibriladores, de 117 a 412.

Cambios en la enseñanza de la Cardiología

Los cambios que se anticipan en la cardiología del nuevo milenio modificarán la manera de enseñarla. Actualmente una gran proporción del ejercicio de la clínica cardiológica se desarrolla en consultorios externos. Existe una necesidad de crear un modelo de transición en el cual el residente de cardiología tenga una participación más activa en el tratamiento del enfermo ambulatorio. Las limitaciones que imponen las mutuales en los días de internación, como así también el aumento de procedimientos invasivos con alta en el mismo día, transforman en una utopía la enseñanza de la cardiología si se intenta hacerla exclusivamente con el enfermo internado.

A raíz de la disminución de la fiebre reumática, la disponibilidad de pacientes con soplos "clásicos" ha disminuido considerablemente. Afortunadamente los adelantos en sonido digital han posibilitado la existencia de una variedad de sistemas de óptima calidad para la enseñanza de la auscultación cardíaca. Este material debe ser incorporado a la biblioteca digital de los Servicios de Cardiología.

Los sistemas de evaluación de residentes también tienen que cambiar. Durante el período de entrenamiento deben realizarse exámenes que detecten tempranamente las deficiencias de conocimiento y permitan aplicar las correspondientes correcciones. El manejo de la informática debe ser prioritario en todos los programas de docencia cardiológica, debiéndose capacitar a todos los médicos en la obtención e intercambio de información médica por vía electrónica.

En la actualidad, más que nunca, el médico se ha vuelto vulnerable a las enfermedades ocupacionales. Los programas de enseñanza no pueden ignorar esta realidad y deben entrenar adecuadamente a sus residentes en las medidas de seguridad, como la protección de radiaciones, la protección ocular (fluidos y radiación), el cuidado en el manejo de muestras de sangre, etcétera.

La atracción que produce en los médicos jóvenes la alta tecnología aplicada a la cardiología no debe generar el descuido en el comportamiento ético profesional. Los médicos encargados de la docencia deben ser un ejemplo de excelencia profesional en el cual los residentes se inspiren y aprendan a hacer del cuidado del enfermo su prioridad.

Relación entre Servicios de Cardiología y Ciencias Básicas

Esta relación también está cambiando y la distancia que los separa ya no es tan amplia. La aplicación de la Genética y de la Biología Molecular a la Cardiología ya dejó de ser ciencia ficción. El tratamiento de la cardiopatía isquémica por angiogénesis, el de la insuficiencia cardíaca por inducción de proteínas contráctiles, la modificación genética de canales iónicos, ya están en marcha; por lo tanto, el acercamiento de los cardiólogos a los investigadores básicos es inevitable.



Figura 4

Cambios en las relaciones con la comunidad

Al hablar de las relaciones entre los Servicios de Cardiología y la comunidad tenemos que incluir el tema de la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Es muy importante que los cardiólogos sean interlocutores en su comunidad para la implementación de medidas de prevención contra las enfermedades cardiovasculares. Desafortunadamente los sistemas de atención de salud (mutuales) hacen muy poco por ello y no hay a la vista ninguna intención de remunerar al personal de la salud por la realización de tareas de educación del paciente. La creación de programas que den al cardiólogo la oportunidad de llevar un mensaje educativo a su comunidad es una verdadera necesidad.

En conclusión, los Servicios de Cardiología deberán enfrentar varios desafíos en este nuevo milenio, para lo cual tendrán que prepararse adecuadamente. Los Hospitales Italianos de Argentina no están exentos y, más aún, como centros académicos deberán mantener la misión académica cardiovascular: 1) atención clínica de nivel secundario a cuaternario; 2) docencia; 3) investigación clínica (Figura 4). Estos tres pilares no son negociables. Se puede aceptar cierta disparidad de roles pero los tres pilares deben estar presentes. De lo contrario, la extinción está asegurada.

CONCLUSIONES

Mesa Taller I: Organización de un Servicio de Cardiología en el 2000

COORDINADOR: RICARDO GARCIA CASASSA.
SECRETARIOS: LUIS A. CASTRO, CARLOS DUMONT.
INVITADO ESPECIAL: ABEL MOREYRA.
PANELISTAS: ARTURO CAGIDE, MIRTA DAZEO DE PLASTINO, ESTEBAN DE GIOVANNI, ALEJANDRO DE ROSAS, HORACIO MOIRANO, JOSE SERGNESE, MIGUEL WOLCAN

Introducción

Todos los integrantes de esta Mesa pertenecemos a instituciones centenarias de la salud, nacidas bajo el empuje de la generación de inmigrantes italianos del siglo XIX y principios del XX.

Probablemente nos aquejan problemas comunes en cuanto a infraestructura, políticas de salud en las que nos desenvolvemos, incertidumbre por el futuro, etcétera, y seguramente nos separan soluciones que deberán ser diferentes para los mismos problemas.

Creemos que es ésta es una oportunidad única para intercambiar opiniones, modificar criterios, guardando nuestra individualidad, y fomentar este tipo de reuniones como una forma de enriquecernos mutuamente con nuestra participación.

El futuro de la Cardiología

El siglo XX se caracterizó por una explosión del conocimiento médico. El resultado fue una mejora en la calidad de vida, que se percibió más en los enfermos, y un aumento en la expectativa de vida, que pasó de 50 años en 1900 a 70 años en 1950 y a 77 años en 1999.

El avance de la medicina se nota en la participación del gasto en salud de los países desarrollados, que en los Estados Unidos, por ejemplo, era del 6% del producto bruto interno en 1960 y en la actualidad se ha elevado al 14%.

Los cambios demográficos futuros provocados por un aumento en la cantidad de personas mayores de 65 años traerán aparejado un aumento de la prevalencia de la enfermedad cardiovascular, determinando un incremento sustancial en los gastos de salud. El incremento del costo que se predice se estima en el 15% para el año 2010 y 46% para el año 2025.

La forma de encarar los tratamientos será manifiestamente diferente. La forma paliativa del tratamiento pasará del 95% actual al 12% en los próximos años. La forma curativa, que actualmente ronda el 5% pasará al 25% y la prevención, que en la actualidad es prácticamente inexistente, llegará al 95% como forma de tratamiento.

Dentro de este contesto general posible, la relación con la medicina interna ¿estará más cerca o más lejos de la Cardiología? En este punto no existe consenso para predecir el futuro. Por un lado suele considerarse que el médico generalista puede hacerse cargo del manejo de ciertas patologías cardiovasculares, reservándose al cardiólogo una participación activa en patologías que requieren tratamientos específicos. Este tipo de situación se dará siempre y cuando exista un Servicio de Medicina Interna con una adecuada formación cardiológica.

Otra opción, surgida fundamentalmente por imposición de los sistemas financiadores de la salud, es la presencia del médico de familia. Es muy posible que su función se vea incrementada y valorizada con las nuevas formas de tratamiento, como la prevención primaria, que tendrá a su cargo estimular por ser la primera línea de contacto con el paciente.

Interrelación con el Servicio de Cirugía Cardiovascular

Existe consenso en que el buen funcionamiento de un Servicio de Cardiología se basa en una adecuada y complementaria relación con el Servicio de Cirugía Cardiovascular. El modelo que se sugiere es que uno o más cardiólogos formen parte del

manejo pre, intra y postoperatorio del paciente, integrado totalmente con el Servicio de Cirugía Cardiovascular.

La activa participación de los cirujanos cardiovasculares en las actividades del Servicio de Cardiología (ateneos, reuniones bibliográficas, pasaje de sala, etc.) facilita esta integración.

Papel del cardiólogo en la enfermedad cerebrovascular y en la enfermedad vascular periférica

a) Existe consenso en señalar el déficit existente actualmente en la formación del cardiólogo en lo que respecta al conocimiento y manejo de la enfermedad cerebrovascular y vascular periférica. Si bien es cierto que no es posible generalizar, esta es la opinión mayoritaria. La formación del cardiólogo debería incluir rotaciones por los Servicios que manejan estas patologías con el objetivo de integrar unidades operativas conformadas por neurólogos, cirujanos vasculares, ecografistas y hemodinamistas.

b) Existe consenso en que algún integrante del Servicio de Cardiología debe asumir dicha función.

Reequipamiento en Cardiología

Los modelos de reequipamiento son disímiles en los distintos Servicios de Cardiología presentes.

Si bien no se definió ni discutió la propiedad de ese equipamiento sería adecuado que la reposición o instalación de nuevos equipos esté fundamentada en estudios económicos serios que tengan en cuenta la rentabilidad y la posibilidad de amortización dentro del contexto recesivo que se espera para los próximos años. El análisis de la relación costo-beneficio es un elemento fundamental para la toma de decisiones.

Papel del personal técnico

Existe un marcado déficit en la formación del personal técnico y de enfermería, producto de la mala inversión en material humano realizada por el Estado o por las instituciones privadas. La función del médico en este aspecto debe ser de un compromiso mayor, estimulando el interés del personal por progresar en forma permanente.

El personal de enfermería, por ser el contacto más cercano con el paciente, debería formar parte importante en la prevención secundaria.

Documentación. ¿Historia clínica clásica o informatizada?

El progreso del registro electrónico de la información médica probablemente reemplazará al manejo clásico de las historias clínicas en internación y en el consultorio. Es probable que en un futuro no muy lejano, cuando se solucionen totalmente los problemas de seguridad en la web, contemos con la posibilidad de tener enormes bases de datos que utilizarán tecnologías simples en su manejo (navegadores de Internet), lenguaje común (Java) y disminución del costo de los servidores.

Los pacientes tendrán su historia clínica en una página web con *passwords* digitales de identificación que permitirán un acceso fácil y seguro en cualquier lugar en que se encuentren. Esta tecnología, ya disponible pero incipiente, permitirá, por ejemplo, que todos los Servicios de Cardiología de los Hospitales Italianos del país puedan utilizar una gran base de datos común. Este es el desafío futuro que proponemos.

Mesa Taller II: Docencia en Cardiología

COORDINADOR: OSVALDO PERRINO.
SECRETARIOS: RAUL BRETAL, RICARDO MARTELLOTTO.
PANELISTAS: ROBERTO CASTELLETTO, RODOLFO CASTRO, CARLOS CRESPO, DANIELA GARCIA BRASCA, CARLOS MACKEY, ALBERTO MONGE, JULIO ORTEGA, ALBERTO RE, GUSTAVO VIGO, JOEL VIGO, ALEJANDRO VILCHEZ

La asistencia, junto con la actividad docente y la investigación, son los pilares en los que debe apoyarse la medicina moderna. Así lo han entendido los Servicios de Cardiología de los Hospitales Italianos de Argentina quienes, desde hace muchos años, han participado activamente en la formación de varias generaciones de cardiólogos.

En la Mesa Taller de Docencia en Cardiología se han analizado diversos temas que hacen a la problemática de la formación cardiológica de cada uno de los centros presentes en Hospitalia 2000.

La capacidad educativa está basada en una infraestructura que ofrece un número importante de pacientes internados, que oscila en los 10.000 anuales, una cantidad creciente de consultas ambulatorias y la tecnología básica para la adecuada atención del enfermo cardiológico.

De los seis establecimientos asistenciales presentes en esta reunión, cuatro cuentan con residencia como sistema adoptado para la formación cardiológica. Estos cuatro centros cuentan en la actualidad con un total de 48 residentes. Los planes de formación se desarrollan en un período de tres años, en dos de los centros, y en cuatro años en los dos restantes, siendo en este caso el primer año de Clínica Médica.

Si se analiza el contenido curricular de las cuatro residencias se observa una coincidencia en los objetivos y en la metodología para lograrlos. El ob-

jetivo es formar un cardiólogo con una sólida base clínica y con capacitación en la interpretación y análisis de las diferentes técnicas complementarias.

La actividad comprende la revista de pacientes, la asistencia de los mismos en forma conjunta con los médicos de planta y, en los años superiores, la rotación por subespecialidades. Esto se complementa con planes de formación teórica que abarcan los diferentes capítulos de la cardiología, ateneos de discusión de casos clínicos y reuniones de actualización bibliográfica.

Los representantes de Residencias presentes en este Taller consideraron de gran importancia la participación en la atención ambulatoria de los pacientes para adecuarse a las tendencias actuales de la asistencia médica.

También se destacó la buena integración existente entre las Residencias y los Servicios en los que las mismas funcionan, estando prácticamente la totalidad del *staff* conformado por médicos docentes activos. Esto permite el enriquecimiento científico y la actualización permanente de todos los integrantes, a través de un mecanismo de retroalimentación.

La participación del Director del Departamento de Graduados de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata permitió el análisis de la problemática que incumbe a la acreditación del cardiólogo. Se enfatizó la necesidad del aval universitario, que no sólo asegura nivel académico sino que además puede tener, en un futuro cercano, implicaciones laborales en el ámbito del Mercosur, al existir proyectos de convenios de reciprocidad en la convalidación de títulos habilitantes entre los países integrantes, con la condición de que sean expedidos por la Universidad o cuenten con el aval universitario. Asimismo, la relación entre los centros formadores y la Universidad implica una auditoría externa realizada, por la CONEAU, que asegura la idoneidad académica de los mismos.

Se enfatizó la importancia de la amplia utilización de Internet en la formación y actualización de los cardiólogos a través del correo electrónico y las páginas web, así como la comunicación permanente entre centros. Esto podría concretarse, en el futuro, con ateneos interresidencias, intercambio de información, registros observacionales de diferentes patologías, etcétera.

Por último se destacó que, además de brindar a nuestros residentes la mejor capacitación científica y tecnológica, no debemos olvidar que el concepto de ética y moral continúa siendo uno de los objetivos primarios de la educación y que deriva no de las palabras sino del ejemplo y la conducta del docente.

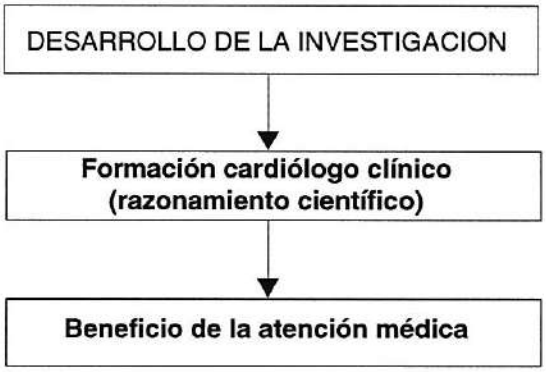


Figura 5

Mesa Taller III: Investigación Clínica y Básica en Cardiología

COORDINADOR: EDUARDO ESCUDERO
SECRETARIOS: PABLO PEDRONI, ALBERTO LICHERI.
INVITADO ESPECIAL: HORACIO CINGOLANI
PANELISTAS: VICTOR ARREGUI, GUSTAVO BARGAZZI, CESAR BELZITI, ROBERTO COLQUE, MAGDALENA DEFEO, JUAN ERRIEST, EUGENIO LERRO, OSCAR MUGIANIESI, MARIA LAURA PLASTINO, ANA TUFARE, JOSE VACCARO, ARIEL VOLMARO

A. Desarrollo de investigación científica en un centro fundamentalmente asistencial

Se considera de importancia, en aquellos servicios que no lo tuvieran, genera un ámbito adecuado para el desarrollo de tareas de investigación que, independientemente de los resultados obtenidos, deberán repercutir en la formación del cardiólogo clínico a través del ejercicio del razonamiento científico. Estas actividades no sólo complementarán dicha formación sino que se traducirán en un mejoramiento de la calidad de la atención médica (Figura 5).

B. Requisitos indispensables para desarrollar los ámbitos de investigación

Para un adecuado desarrollo de las tareas anteriormente señaladas será necesario disponer de recursos humanos, técnicos y económicos apropiados (Figura 6).

B.1. Recursos humanos. Es necesario contar con un miembro del Servicio que tome a su cargo el área para la planificación y coordinación de las actividades. La formación individual de los interesados en estas actividades se facilitará organizando, en cada Servicio, talleres, cursos o seminarios en los cuales se abarquen temas relacionados con los procesos de la investigación (Metodología de la In-



Figura 6



Figura 7

vestigación, Bioestadística, Epidemiología, etc.).

De acuerdo con el nivel de desarrollo alcanzado es importante contar con el apoyo de una secretaria para la elaboración de los documentos a presentar (proyectos, resúmenes, trabajos para publicar, etc.).

Una vez establecida la actividad es necesario contar con Centros con amplia experiencia en el desarrollo de investigaciones a los efectos de recibir un adecuado contralor que permita fortalecer dicho desarrollo.

B.2. Recursos técnicos. Se considera que este punto es el que ofrece menos dificultades para su resolución. Es importante que en una primera etapa las planificaciones de las diversas tareas se hagan teniendo en cuenta las posibilidades de cada institución.

B.3. Recursos económicos. Si bien estos recursos deberán considerarse en el momento de la planificación, de ninguna manera se transformarán en limitaciones insalvables que impidan el desarrollo de esas tareas.

Es importante analizar la posibilidad de obtener dichos recursos, cuando sea necesario, en forma genuina, recurriendo a diferentes instituciones que a nivel nacional (CONICET, Ministerio de Salud, Universidades nacionales), provincial (por ejemplo, en la provincia de Buenos Aires, la Comisión de Investigaciones de la Provincia) o privado (Fundaciones, industria farmacéutica, etc.) ofrecen, bajo determinadas condiciones y en diferentes momentos, subsidios para la realización de estas actividades.

Si como integrantes de la comunidad médica de los Hospitales Italianos procuramos el desarrollo global de la institución, el desarrollo de la investigación en los mismos debería estar centralizado, coordinado e impulsado por un Area de Docencia e Investigación a los efectos de multiplicar estos estímulos hacia los distintos servicios que conforman los hospitales.

C. Papel de los estudios multicéntricos

Es necesario establecer una diferenciación de los tipos de estudios multicéntricos que pueden llegar a desarrollarse en nuestras instituciones (Figura 7). Por un lado están los estudios en los cuales la mayoría de los Hospitales Italianos aquí reunidos han tenido o tienen participación activa (participantes), donde la misma se limita a la recolección de datos sin generar el estímulo necesario para el desarrollo real de la investigación. De alguna manera este tipo de estudios tienen su utilidad a través del ejercicio de una sistemática de trabajo, unificación de criterios en la recolección de datos y generación de



Figura 8

fuentes de ingreso económico que pueden formar parte de los recursos necesarios para el desarrollo de proyectos propios de investigación.

Por otra parte se deben analizar los estudios que potencialmente podrían ser generados por agrupamiento de los Hospitales Italianos (generadores) como una forma de crear los espacios adecuados para el desarrollo de la investigación, como fue propuesto en otra parte de estas conclusiones.

D. Incorporación de la investigación con modelos y/o animales en un Servicio de Cardiología

La integración de la investigación básica y aplicada utilizando modelos experimentales y/o animales de laboratorio no es considerada imprescindible en el momento actual para iniciar un proyecto que genere los espacios considerados. Es importante tener en cuenta que, analizando el desarrollo de algunos campos de estrecho contacto entre la investigación básica y la aplicación de ciertos recursos terapéuticos (transgénicos, angiogénesis, etc.), en un futuro no muy lejano pueda ser necesario incorporar este tipo de investigación en los Servicios de Cardiología (Figura 8).

AGRADECIMIENTO

Colaboraron, posibilitando el desarrollo de estas Jornadas, las siguientes empresas: Bagó S. A., Bayer Argentina S. A., Gador S. A., Novartis, Parke Davis, Roemmers.

En todo existe un elemento inexplorado, porque el hábito nos ha vuelto propensos a usar nuestros ojos sólo en combinación con la memoria de lo que otros antes que nosotros han pensado acerca del objeto que estamos observando. La cosa más insignificantre contiene algún pequeño elemento desconocido. Debemos encontrarlo. MAUPASSANT

El Holter Inteligente

HCI TR 2f con Ergometría



Tres equipos en uno:

- Holter.
- Protocolo para ergometría.
- Monitoreo ECG.

El Equipo incluye

- Un Analizador Ambulatorio con funda de cuero.
- Data Transfer (Interfase).
- Software bajo Windows.
- Maletín para transporte.

Características exclusivas

- Garantía extendida con seguro adicional contra robo o pérdida.
- Un sistema de inmejorable relación calidad/ precio/ costos.
- Totalmente en cuotas, sin anticipo (tres estudios por mes cubren la cuota).
- Amplios planes de financiación.
- Producto de exportacion.

Ventajas

- Sin cassette ni partes móviles.(silencioso)
- Garantía total por 1 año.
- Monitoreo en pantalla.
- Display alfanumérico.
- Memoria en estado sólido.
- Sin costo de mantenimiento.
- Compatible con cualquier PC e impresora.
- Obtención de la información clasificada en solo 3 minutos.
- Livianos y resistentes.
- Provee un informe inmediato.
- Simple manejo.

24 ctas. de $ 174.-

Contáctenos en:

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

SERVICIOS COMPUTADOS

1er Congreso Virtual de Cardiología

Octubre 1999 - Marzo 2000

Resúmenes de Temas Libres

(Parte IV)

FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA
CETIFAC - Bioingeniería UNER

■ HIPERTENSION ARTERIAL

2425

Ambulatory blood pressure monitoring: the loss of circadian rhythm

Biadi Ombretta, Gigli Nicoletta, Musumeci Giuseppe, Papi Laura, Cecchini Maurizio, Rossini Roberta, Mariotti Rita, Mariani Mario
CardioToracic Department. University of Pisa.
Pisa, Italy

The aim of this study is to evaluate the different incidence of cerebro and cardiovascular events between Dippers (D) and Not Dippers (ND).
Methods: 130 consecutive pts, 78 M and 52 F, mean age 58± 8 yrs underwent 24 hrs. ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) after adequate drugs wash-out: 70 of them resulted D, whilst 60 resulted ND. All pts. underwent even a clinical evaluation, ECG, ECHO, and all routine tests in order to exclude a secondary hypertension. After 1 year the incidence of cerebro and cardiovascular events has been verified.
Results: 2 D were affected by nefrovascular hypertension; 6 ND presented secondary hypertension (4 nefrovascular, 1 Conn's and 1 Cushing 's syndromes) . Among D (68 pts.) with essential hypertension, 9 (13%) had vascular events: 4 AMI, 2 unstable angina, 3 ictus cerebri. 11 of them were diabetics. Among ND (54 pts.) 35 (65%) had vascular events: 16 AMI, 4 unstable angina, 9 ictus cerebri, 6 pulmonary edema. 12 pts. were diabetics. Those results indicated an high statistically significant difference between the 2 groups ($p<0.001$). The loss of circadian rhythm has therefore a predictive value for cerebro and cardiovascular events: sensibility 81.8%; specificity 81%; positive predictive value 72%; negative predictive value 88%.
Conclusions: The loss of circadian rhythm is therefore important to detect high- risk patients on whom it would be reasonable to concentrate our attention.

2456

Arterial blood pressure variability in hypertensive patients

St. Mihaylov, B. Piryova
Department of Physiology, Faculty of Medicine.
Sofia. Bulgaria

The aim of the study is to evaluate the arterial blood pressure variability (BPV) in essential hypertension patients (HP) matched to normotensive subjects (NS) using different methods. There is a lot of evidence suggesting that in contrast to heart rate variability, which in HP is reduced, BPV is enhanced as an index of a failure of vagal autonomic cardiovascular regulation. We have applied two methods to evaluate BPV: 24 h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) for long-term variability, and continuous finger beat-to-beat blood pressure measurement using a Finapres device for the short-term variability, in supine position (SP_1) and in response to ortostasis in upright position (UP) and in second supine position (SP_2). BPV was comparatively estimated from the data of ABPM, by the SD of the measured values, and from the value Sigma from the Cosinor analysis of the same data. For the short-term BPV the Variance (Var) was calculated, and a spectrum analysis was introduced: total spectral power (Total), low frequency (LF) 0.04-0.15 Hz and high frequency (HF) 0.15-0.40 Hz. were calculated. 25 NS (age 25-40) and 97 HP (age 30-45) have been investigated. The results are presented on Tables 1 to 6.

The results demonstrated that both groups had significant differences in their long-term BPV. SD and Sygma for systolic, diastolic and mean blood pressure were higher in HP ($p<0,01$ and $p<0,005$ resp.), although the rate of significant circadian rhythm of BP according the Cosinor analysis among them was less (65,91% vs. 87,10% in NS). Power spectral analysis reveals, that total power for diastolic ($p<0,05$) and mean ($p<0,03$) BP and for all values in SP_2 ($p<0,01$) are higher in HP. In conclusion, the data of the present study suggest that the neural control of blood pressure in hypertensive patients is dominated by an enhanced sympathetic drive, which could be evaluated by the two applied methods. Comparing to SD, Cosinor analysis gives more precise criteria for BPV.

2549

Associação entre descenso noturno na monitorização ambulatorial de pressão arterial e indicadores de gravidade em pacientes submetidos à transplante cardíaco

André Andrighetto, Daniel Silva, Nádia Schiavo, Miguel Gus, Solange Bordignon, Ivo Nesralla, Iseu Gus
Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul - Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC). Porto Alegre. Rio Grande do Sul. Brasil

Fundamentação: A ausência de descenso noturno na Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial (MAPA) tem sido descrita como uma característica dos pacientes submetidos à transplante cardíaco (TC).
Objetivo: Avaliar se a ausência de descenso noturno na MAPA se associa a indicadores clínicos de pior prognóstico em pacientes submetidos à TC.
Delineamento: Estudo transversal.
Casuística e Metodologia: Entre 02/06/1984 e 27/08/1998, 85 pacientes foram submetidos à TC. Trinta e dois (37,6%) permanecem vivos e, desses, 30 (93,7%) foram submetidos à MAPA. A tabela compara os pacientes de acordo com a presença ou a ausência de descenso do sono.
Resultados:

VARIÁVEL	Descenso Noturno pela MAPA		p
	Presente (N = 15)	Ausente (N = 15)	
Sexo masculino	9 (60,0%)	8 (53,3%)	0,7
Idade (anos)	45,4 ± 13,4	47,6 ± 10,1	0,62
Tempo entre TC e MAPA (dias)	1340,8 ± 755,1	1547,2 ± 999,7	0,52
Ciclosporina Sérica (ng/ml)	331,5 ± 285,2	366,3 ± 402,9	0,78
PAS (mmHg)	137,6 ± 20,4	138,8 ± 12,9	0,84
PAD (mmHg)	92,6 ± 18,1	95,6 ± 11,3	0,59
Septo (mm)	10,2 ± 1,8	10,7 ± 1,7	0,46
Fração de Ejeção (%)	67,7 ± 7,6	73,3 ± 11,8	0,15
Creatinina (mg/dl)	1,65 ± 0,88	1,68 ± 0,46	0,9

Conclusão: A identificação de ausência de descenso noturno em pacientes submetidos à TC não se associa a indicadores de pior prognóstico tais como médias pressóricas mais elevadas na MAPA, hipertrofia ventricular esquerda (VE), piora da função de VE e piora da função renal.

2302

Asociación del índice de masa corporal y cifras de presión arterial en niños de 4 a 12 años de edad de una población rural de Venezuela

Carbonell Di Mola José Antonio, Giannoni Delgado Luisana R.
Carenero (Edo. Miranda) Venezuela

Introduction: Epidemiological studies were carried out in this region of Venezuela, which yielded predominance of blood hypertension in about a 30%, a figure remarkably above the 14.85% of predominance for this disease in the whole country during 1994. Moreover, a possible relationship between Index of Body Mass (IBM), and the figures of blood pressure has been described, although this relationship has not been studied yet in children.
Objectives: Stating figures of blood pressure and IBM in 4 to 12 child population in Carenero. Stating whether there is correlation between IBM and figures of blood pressure in children from Carenero.
Material and Methodology: A descriptive study was carried out, in which 270 children from Carenero (State Miranda, Venezuela) were studied, a figure equivalent to 86,53% of the child population of the town which comprehended ages from 4 to 12. Such children were picked up from school, consultation on healthy children, and directly from the community. Age and sex were determined from data from birth certificates of each individual. Then, anthropometric measures were taken, along with blood pressure according to the updating of the 1987 report from the "Comisión de Presión Arterial Elevada en Niños y Adolescentes" (High Blood Pressure in Children and Adolescents Commission). In order to examine the association between the variables, x^2 was used, measures of central tendencies and scattering.
Results: There were no children with blood hypertension. Both blood pressure, and the IBM grow slightly as the age in both sexes increases. The figures of tension were higher in children with greater IBM.
Conclusion: Presence of blood hypertension was dismissed in the group according to age which was studied. An important correlation was found ($P<0.005$) in the figures of blood pressure and IBM.
Clarification: In this work partial results are presented, from a larger scale research project which is currently being carried out in this same region, by the same authors.

2528

Characterization of the blood pressure values in children from 5 to 14 years old living in Guantanamo, Cuba

Elías Sierra, Reinaldo; Betancourt Pulsan, Anselma;
Armas López, Marisel; Pérez de la Iglesia, Sulay
General Teaching Hospital " Dr. Agostinho Neto".
Guantanamo, Cuba

Introduction: prevalence of systemic blood hypertension (BP) differs according to the regions of the world. Criteria for diagnosis in children have not been internationally established, a fact that restricts measuring the problem. The importance of this study is revealed, since in Cuba figures extrapolated from other countries are used, although influence by geographic factors has been confirmed, so that each country is required to establish its patterns in their own population, due to the problem of comparing people genetically different.
Objectives: Establish patterns of systemic blood pressure (percentiles 90 and 95) according to age and sex, and reflects the influence in these by family history in first degree of blood hypertension (FHFD-BP).
Method: We studied 200 children from Guantanamo (100 male and 100 female) in each year of age, from 5 to 14 (n=2000), selected at random according to age, sex, nutritional state. Systolic and diastolic systemic blood hypertension is registered by the Korotkoff method, and international recommendations. Results are validated by the analysis of variance, and the student test.
Results: In males and children with FHFD-BP the figures of systemic blood pressure are higher ($p<0.01$) regardless of age, sex, and nutritional state. Percentiles 90 and 95 are established for systolic and diastolic systemic blood pressure for this population.

2548

Comparação da monitorização ambulatorial de pressão arterial de pacientes submetidos à transplante cardíaco à de hipertensos resistentes ao tratamento farmacológico

André Andrighetto, Daniel Silva, Nádia Schiavo, Miguel Gus,
Solange Bordignon, Ivo Nesralla, Iseu Gus
Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul - Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC). Porto Alegre. Rio Grande do Sul. Brasil

Fundamentação: A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e a ausência de descenso noturno (DN) na Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial (MAPA) têm sido descritas como características dos pacientes submetidos à Transplante Cardíaco (TC).
Objetivo: Comparar os resultados da MAPA de pacientes submetidos à TC à de hipertensos não-transplantados resistentes ao tratamento farmacológico.
Delineamento: Estudo transversal
Metodologia: Realizou-se MAPA em 30 pacientes submetidos à TC e em 65 hipertensos não-transplantados resistentes ao tratamento farmacológico (grupo controle).
Resultados: Os transplantados foram significativamente mais jovens (46,5 ± 11,7 *X* 58,2 ± 11 anos P=0,0001) e tiveram uma média diastólica mais elevada (94,1 ± 14,9 *X* 81,23 ± 10,4 mmHg P=0,0001). A associação independente de TC com diagnóstico de HAS pela MAPA e com ausência de DN sistólico e diastólico é avaliada por modelos de regressão (tabelas).
Tabela 1- HAS pala MAPA (Médias > 135/85 mmHg nas 24 horas)

	B	P	RR	IC
Idade	0,04	0,02	1,04	1,00 - 1,08
Transplantado Cardíaco	1,51	0,006	4,55	1,51 - 13,67

Tabela 2 - Ausência de descenso noturno (Queda na PA inferior a 10%)

	B	P	RR	IC
Idade	0,01	0,41	1,01	0,97 - 1,05
Transplantado Cardíaco	0,98	0,06	2,67	0,92 - 7,67

Conclusão: Apesar da HAS ser mais prevalente em pacientes submetidos à Transplante Cardíaco, a ausência de descenso noturno não pode ser considerada uma característica desses indivíduos

2446

Depressed sympathetic and enhanced parasympathetic reflex responses of heart rate in arterial hypertension

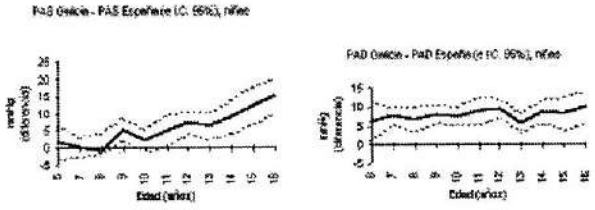
Junqueira Jr Luiz, Oliveira Leonardo Capita, Pereira Flávio,
Jesus Paulo César, Carvalho Hervaldo
University of Brasilia Department of Internal Medicine,
Division of Cardiology. Brasilia. Brazil

The characterization of the autonomic reflex responses of heart rate to several stimulus is of great pathopysiological and clinical importance in many cardiovascular conditions.
Objective: To evaluate in hypertensive subjects without treatment, the heart rate responses to sympathetic and parasympathetic stimulations.
Subjects and Methods: We studied 19 individuals (12 M, 7 F - 42 ± 9,1 (sd) years) with mild to moderate hypertension (145/95 - 190/110 mmHg) and 16 normal subjects (10 M, 6 F - 38.9 ± 11.3

years). RR intervals series (RRint) were sequentially obtained from the ECG registered (DII, 25 mm/s) during 5 minutes in supine position, before and during facial cooling induced by two bags containing water frozen (4-6oC), and after 2 minutes in orthostatic posture. The differences were compared by the Mann-Whitney test at a p £ 0.05.
Results: In supine position the medians (quartiles, ms) of the RRint individual means were similar (p = 0.23) in the control (997; 912 and 1138) and in hypertensive groups (938; 862 and 995). During the facial cooling the normotensives (999; 924 and 1155) and hipertensives (954; 933 and 1079) showed medians also similar (p = 0.73). Facial cooling induced median (quartiles) increments of the RRint equal to +0,67% (-1.03 and +2,38%) in the controls, and +2,10% (+1,01 and +5.69) in the hypertensives (p = 0.05). In orthostatic position the RRint median was also similar (p = 0.86) in the control (828; 780 and 900) and hypertensive (819; 786 and 917) groups, but the induced median decrement of the RRint was equal to -15.7% (-22.4 and -13.3%) in the control and -12.5% (-18.7 and -5.3%) in the hypertensive groups (p = 0.02).
Conclusion: The hypertensive group showed greater bradycardia to facial cooling and lesser tachycardia in orthostatic posture, what reflects improperly increased parasympathetic and blunted sympathetic responsiveness, probably due to the basal sympathetic hyperactivity associated to hypertension. (CNPq, FAPDF)

2340
Evidencia de presiones arteriales más elevadas en niños y adolescentes gallegos que en los de otras partes de España
Muñiz Javier, López Rodríguez Isidro, Gabriel Rafael, López Quintela Alfonso, Montiel Dolores, Pardo Roibás Consuelo.
Instituto de Ciencias de la Salud.
Hospital Juan Canalejo. La Coruña, Spain.
Centros de Salud de Begonte y Guitiriz, Lugo

Objetivos: Contrastar la hipótesis de que las cifras más elevadas de presión arterial en Galicia que en el resto de España lo están desde la niñez.
Diseño: Estudio transversal poblacional
Participantes: 870 niños y niñas entre 6 y 16 años. Se comparan con el conjunto del estudio RICARDIN, que incluye 10042 participantes seleccionados en nueve centros en España (uno de ellos el centro gallego, rural del interior de la provincia de Lugo). Se reclutaron en los colegios.
Mediciones: Utilización de metodología estandarizada y procedimientos de certificación comunes para medir peso, talla, índice de Quetelet, presión arterial sistólica (PAS) y diastólica 5ª fase (PAD). Se presentan los datos por grupo de edad (1 año) y sexo en Galicia y España
Resultados: A partir de los 11 años en niñas y algo más tarde en niños, la PAS en Galicia es mayor que la del conjunto de los centros de España. En la PAD, se observan diferencias de gran magnitud entre Galicia y España en todos los grupos de edad en ambos sexos, Galicia con valores más elevados. Las diferencias en índice de masa corporal son pequeñas (de nuevo Galicia con valores mayores) y la tendencia es la misma con el pliegue tricipital, en particular a partir de los 12 años. Las figuras muestran las diferencias en las presiones arteriales de las niñas de Galicia (como ejemplo) y del conjunto de España. La línea punteada indica el intervalo de confianza del 95% de estas diferencias.



Conclusiones: Primer estudio que demuestra que las diferencias observadas en presión arterial entre Galicia y España, sugeridas con anterioridad, son reales y no atribuibles a diferencias metodológicas como en el pasado. Apoya la hipótesis de que las diferencias en presión arterial e índices de obesidad en adultos entre Galicia y otras partes del país, pueden ser reflejo de diferencias presentes desde la niñez. Son necesarios estudios específicos que diluciden si las diferencias son debidas a factores ambientales que actúan desde muy temprano en la vida o a factores genéticos.

2801
Effects of a transient increase in blood pressure upon cell injury markers in the hypertensive rat
Martin José F Vilela, Barbieri Neto José, Lachat João José, Furtado Mozart R. Fortes
University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

Introduction: In a hypertensive crisis, vasoconstriction might occur and could be followed by a relative ischemia of tissues. In sequence, a vascular relaxing phase ensues and leads to a return to lower levels of the blood pressure. This second phase of reperfusion could, conceivably, be followed by tissue reoxygenation which is capable of leading to formation of oxygen free radicals (OFRs).
Objective: Aiming to demonstrate this possibility (the formation of oxygen free radicals), "hypertensive crises" were provoked in spontaneously hypertensive rats (SHRs) by the infusion of phenylephrine (PHE).
Material and Methods: Male animals weighing 230-300g, with mean arterial pressure of 186,06± 2,99 mmHg (n=61) were used. Control rats (n=10) were infused with isotonic saline solution. In the experimental group (n=10), rats were infused intravenously with PHE (15 m g/min) for 30 min. Blood was collected for enzyme determinations at 1, 5, and 10 min after stopping PHE infusion: glutamic-oxalacetic transaminase (GOT), creatine-phosphokinase (CPK), and lactic-dehydrogenase (LDH) were studied. Blood, hearts, kidneys, and brains were also collected for the study of OFRs formation by means of electronic-paramagnetic resonance (EPR), and malondialdehyde (MDA) determination.
Results: The experimental group showed MAP of 231,35± 4,51 mmHg , and a significant increase in GOT, CPK, and LDH was observed for every sample of the experimental group. Free radical spectra were not observed in the EPR studies. In addition, there was not any difference among the MDA values for the two groups.
Conclusions: We concluded that although the elevated enzymatic profile is suggestive of tissue lesion during the ischemia/reperfusion episode of a "hypertensive crisis", the absence of both the alterations in MDA values, and of free radical spectra in the EPR records does not support the intervention of oxy-radicals in the genesis of the catecholaminogenic cardiac lesions found in the present study. In times of orthomolecular histeria, these results sound as a caution signal against overenthusiastic interpretations.

2396
Enalapril and heart rate variability in patients with arterial hypertension
Kamenskaya Elina, Stepanov Andrey
Central Clinical Hospital 5, Cardiology Department. Kharkov, Ukraine

Introduction: Arterial hypertension (AH) is one of the risk factor of cardiovascular mortality. The treatment by ACE inhibitor enalapril maleat (EM) can decrease mortality, and this effect can be observed by method of heart rate variability (HRV).

Objectives: The aim of this study was to investigate the HRV for patients with hypertension treated by EM.
Material and Method: In this research participated 12 males and 12 females in first group 10 in age from 29 to 50 and in second 14 in age from 50 to 75 with essential AH stage II-III. 10 healthy volunteers were conceded as a control group. The patients with diabetes mellitus and symptomatic AH were excluded. The patients were treated by EM 20 mg and 125 mg of aspirin daily. HRV measurement using the standard method of 5 minute ECG duration before and after 3 weeks of treatment.
Results: After 3 weeks of treatment:

	Systolic BP decreased	Diastolic BP decreased	TP Increase	LF decrease	HF increase	LF/HF increase
First group	on 31%	on 25%	on 5,7%	on 25%	on 46%	on 43%
Second group	on 14%	on 12%	on 23%	on 26%	on 50%	on 53%

Discussion: The results of such therapy seemed to be better in elder age and in high level of BP. It was marked dependence of indexes of HRV and decreasing of level of BP.
Conclusion: Like so, therapy by EM is not only lowering the BP, but also improve the vegetative heart regulation and maybe lowering the risk of sudden cardiac death. It is possible that for further evaluation of changes it need longer time of investigation.

2807

Gender-specific effect of the TNF-alpha gene locus on body fat distribution in hypertensive pedigrees of French-Canadian origin

Pausova Zdenka[1], Deslauriers Benoit[1], Gaudet Daniel[2], Tremblay Johanne[1], Kotchen Theodore[3], Larochelle Pierre[1], Cowley Alain W.[3], Hamet Pavel[1]
[1]University of Montreal. Montreal, Canada
[2]UQAC Chicoutimi, Canada [3]Medical College of Wisconsin Milwaukee, USA

Introduction: Obesity is a common condition that develops due to a complex interplay of several susceptibility genes and environmental factors. Although defined only by an excess of adipose tissue, it is frequently associated with a number of metabolic and cardiovascular changes, including hypertension. Familial cross-trait correlations indicate that certain patterns of body fat distribution rather than total fat mass may share genetic determinants with blood pressure.
Objective: The aim of the present study was to investigate whether a candidate gene of obesity, tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene, plays a role in determining the degree and distribution of fat accumulation in pedigrees with early-onset hypertension (HT).
Material and Methods: Fifty pedigrees, each having at least two siblings with HT, were selected from a genetically isolated population of French-Canadian origin. Three global measures of obesity and 11 parameters of regional body fat distribution were subjected to quantitative sib-pair analysis (SIBPAL program, S.A.G.E.). For this analysis, a dinucleotide polymorphism located 6.6 kb upstream of the TNF-alpha gene (index of heterozygosity 0.88) was used. One hundred fifty two sib-pairs selected to be either concordant or discordant for low ($\leq$ 22 kg/m^2) and high ($\geq$ 27 kg/m^2) BMI were analyzed.
Results: The sib-pair analysis revealed significant effects of the TNF-alpha gene locus on all global measures of obesity and most parameters of body fat distribution (p-values ranging from 0.05 to 0.0004). Importantly, the effect of the TNF-alpha gene locus on regional body fat distribution was different in men and women. In male sib-pairs, the most significant results were obtained for suprailiac skinfold ($p = 0.004$) and the waist/hip ratio ($p = 0.04$), while in female sib-pairs, they involved upper and middle thigh circumference ($p = 0.002$) and thigh skinfold ($p = 0.01$).
Conclusion: The results of the present study suggest that the TNF-alpha gene locus plays a significant role in the pathogeneses of obesity in HT pedigrees of French-Canadian origin. Furthermore, the data also suggest that the locus contributes to the determination of upper body obesity in men, and to the determination of lower body obesity in women. Whether this effect of the TNF-alpha gene locus is also involved in the pathogeneses of hypertension needs further investigation.

2372

Hemodynamics and heart function in hypertensive and diabetic rats

Cesaretti MLR, Ginoza M, Tucci PJF, Zanella MT, Ribeiro AB and Kohlmann Jr O
Nephrology-Hypertension Division, Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, Brazil

Objective: In order to evaluate the effects of diabetes mellitus (DM) alone or in association with different degrees of hypertension upon hemodynamics and heart function.
Design and Methods: We induced DM with streptozotocin in male Wistar rats (WST-DM;n=21), Borderline Hypertensive rats (BHR-DM,n=21) and Spontaneously Hypertensive rats (SHR-DM,n=20). As control non diabetic Wistar (WST,n=22), BHRs (BHR,n=20) and SHR (SHR,n=19) were used. After 12 weeks, through a termodilution method Cardiac Output (CO, ml/min), Stroke volume (SV, ml/beat) and Total Peripheral Resistance (TPR,mmHg.ml-1.min) were determined. Stress-strain angular coefficient (e /s), Relaxation time (t/50,ms) and positive (+dP/dT, mmHg/s) and negative derivates (-dP/dT,mmHg/s) were determined by the Langendorff preparation. All hearts were weight (HW/BW,mg/g).
Results: *p<0.05 vs non diabetic; *p<0.05 vs BHR; &p<0.05 vs WST

	WST	WST-DM	BHR	BHR-DM	SHR	SHR-DM
CO	257±8	166±7*	235±6	184±9*	197±11$^{\&,\$}$	161±7*
SV	0.88±0.02	0.62±0.05*	0.84±0.02	0.68±0.05*	0.58±0.04$^{\&,\$}$	0.54±0.03
TPR	0.35±0.01	0.54±0.02*	0.38±0.01	0.48±0.02*	0.53±0.03$^{\&,\$}$	0.64±0.03*$^{\$}$
e /s	2.17±0.12	2.80±.31*	2.07±0.17	3.19±0.36*	2.47±0.10	3.59±0.62*
t/50	11±0.4	13±0.6*	10±0.5	11±0.4	10±0.6	18±1*$^{\&,\$}$
+dP/dT	6239±383	3708±220*	4439±346$^{\&}$	2539±128*$^{\&}$	3514±205$^{\&}$	2707±397$^{\&}$
-dP/dT	3068±337	1776±148*	2097±187$^{\&}$	1268±56*$^{\&}$	1669±120$^{\&}$	1066±146*$^{\&}$
HW/BW	2.56±0.06	3.05±0.08*	3.0±0.12$^{\&}$	3.20±0.19	3.72±0.10$^{\&,\$}$	3.6±0.10$^{\&}$

Conclusions: DM alone induces cardiac disfunction. The association of DM and hypertension causes an additional decrease in heart performance and the degree of heart function impairment seems to related to the severity of hypertension.

2547

Hipertensão avaliada por monitorização ambulatorial de Pressão arterial em pacientes submetidos à transplante cardíaco

André Andrighetto, Daniel Silva, Nádia Schiavo, Miguel Gus, Solange Bordignon, Ivo Nesralla, Iseu Gus
Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul - Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC). Porto Alegre. Rio Grande do Sul. Brasil

Fundamentação: A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) ocorre em 40% a 90% dos pacientes após transplante cardíaco (TC), geralmente associada ao uso de ciclosporina.
Objetivo: Avaliar os resultados da Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial (MAPA) em pacientes submetidos à TC, e a influência da dosagem de ciclosporina nos níveis pressóricos.
Delineamento: Estudo transversal.
Casuística e Metodologia: Foram avaliados 85 pacientes

submetidos à TC entre 02/06/1984 e 27/08/1998. Trinta e dois (37,6%) permanecem vivos e, desses, 30 (93,7%) foram submetidos à MAPA. A média de idade foi de 46,5 ± 11,7 anos, com 17 (56,7%) do sexo masculino e 29 (96,7%) da raça branca. A indicação foi miocardiopatia dilatada em 22 (73,3%), sendo que 9 (30%) eram hipertensos previamente ao TC. O tempo de espera do TC foi de 238,1 ± 292,3 dias. HAS pela MAPA foi considerada com médias acima de 135/85 mmHg nas 24 horas. A tabela compara os pacientes de acordo com a presença de HAS.

Resultados:

VARIÁVEL	HAS pela MAPA (PA > 135/85mmHg)		p
	Presente (N = 21)	Ausente (N = 9)	
Ciclosporina Sérica (ng/ml)	365,86 ± 347,85	309,44 ± 350,25	0,68
Creatinina Sérica (mg/dl)	1,86 ± 0,70	1,21 ± 0,44	0,01 *
Tempo decorrido após TC (dias)	1584,71 ± 849,58	1115,67 ± 899,60	0,18
Tempo de TC > de 3 anos	16 (76,2%)	4 (44,4%)	0,11

Conclusão: A HAS em pacientes submetidos à TC ocorreu em 70% de nossa amostra. A HAS verificada por MAPA está significativamente relacionada a uma pior função renal. A dosagem de ciclosporina sérica não se associou a HAS . O tempo de TC parece influir no desenvolvimento de HAS.

2567

Hipertensión arterial e isquemia miocárdica. Características clínicas y angiocardiográficas.

Pérez del Todo Jesús M; Llerena Rojas Lorenzo D; Llerena Rojas Luis R
Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba

Introducción: La hipertensión arterial (HTA) es la enfermedad cardiovascular de mayor morbilidad en adultos y factor de riesgo importante para el desarrollo de cardiopatía isquémica. Esta última se debe comúnmente a obstrucción de las arterias coronarias epicárdicas, pero frecuentemente vemos hipertensos con manifestaciones de isquemia miocárdica que tienen coronarias normales.
Objetivos: Precisar las características clínicas y angiocardiográficas de hipertensos con Isquemia miocárdica documentada y determinar variables que predigan ocurrencia de estenosis coronaria significativa (ECS).
Material y Método: 122 pacientes con Isquemia miocárdica documentada e HTA, sin otros factores de riesgo, ni antecedentes de Infarto miocárdico (IM) se les realizó coronariografía. Se formaron dos grupos: 1) Pacientes con coronarias normales o estenosis no significativa (CNENS), 2) Pacientes con ECS. Analizamos comparativamente diferentes variables, estimamos el riesgo relativo (RR) de estas para predecir la ECS, vimos la distribución de la enfermedad coronaria en este subgrupo y la extensión del territorio miocárdico isquémico (ETMI) evaluado por un método diseñado en nuestro laboratorio.
Resultados: Enfermedad de un vaso 26 pacientes (37%), de dos 29 (41%) y de tres 16 (22%). Casos con CNENS 51 (42%). La función ventricular no mostró diferencias significativas entre ambos grupos. La ETMI fue del 57%. Masculinos, de 60 años o más y con dolor anginoso típico presentaron mayor RR de presentar ECS.
Discusión: 42% de casos con CNENS es elevado, pues su incidencia esta cifrada entre un 15 y 20%. Grupo con ECS la mayoría tuvo enfermedad de uno o dos vasos, que aunado a la ausencia de IM previo, quizás explique el poco deterioro de la función ventricular. El ETMI del 57% es un índice del riesgo , y da una mejor idea que el número de vasos.
Conclusiones: Gran cantidad de hipertensos con isquemia miocárdica presentan CNENS. Edad avanzada, sexo masculino y tipicidad del dolor predicen ECS.

2334

Hipertensión arterial. Estratificación de riesgo

Jorge Pastor Did Núñez
Policlínico Hospital Docente Raúl Gómez García. Ciudad de la Habana. Cuba

Introducción: Según el JNC VI, la evaluación de todo hipertenso, debe incluir una categorización de grupo de riesgo cardiovascular atendiendo a las cifras tensionales, y a la presencia de lesión de órgano diana y factores de riesgo asociados. Esto constituye una guía práctica para la terapéutica.
Material y Métodos: Durante 1996-1998, en 1373 hipertensos de un área de atención primaria urbana, se completó un protocolo basado en las recomendaciones del JNC VI, identificándose: tensión arterial media; factores de riesgo mayores; lesión de órgano diana y/o enfermedad clínica cardiovascular; tratamiento en curso y estadios de cifras tensionales y riesgo.
Resultados: El 56.9% de los pacientes tiene cifras inferiores a 140/90. Los Grupos de Riesgo B y C reúnen al 97.7%. Existe relación significativa entre estadios hipertensivos y Grupos de Riesgo (p=0.00465412). Las categorías normal alto e hipertensivo estadio I representan el 90.2%. En el Grupo A, el 60.0% mantiene cifras tensionales normales altas. En los Grupos B y C, el estadio hipertensivo I es el más frecuente. Una proporción significativa de pacientes en estadios normal alto (p=0.00030047) e hipertensivo I (p=0.00011824), tienen una terapéutica inadecuada, con deficiente uso de las medidas no farmacológicas.
Discusión: Ante un paciente con cifras tensionales ligeras o moderadas, si no se aplica un enfoque preventivo basado en los Grupos de Riesgo, se corre el riesgo de descuidar la probabilidad de morbilidad o complicación asociada. Aún cuando el tratamiento no farmacológico por sí solo resulte insuficiente en el control de la hipertensión, es capaz de reducir el número y la dosificación de las drogas requeridas.
Conclusiones: A pesar de su inocuidad y bajo costo, las medidas no farmacológicas de control son poco utilizadas en los grupos de riesgo en que pueden ser más eficaces.

2441

Increased production of oxygen free radicals by phagocytes in hypertensive or coronary disease subjects

Muniz-Junqueira Imaculada, Mota Lícia, Aires Rodrigo, Junqueira Jr Luiz
University of Brasilia Department of Pathology and Department of Internal Medicine
Laboratory of Cellular Immunology and Division of Cardiology Brasilia. Brazil

Introduction: Complicated arterial hypertension and coronary disease are among the major causes of mortality in the world. These conditions can be linked to immunological mechanisms related to atherosclerotic damage of vascular endothelial cells dependent of altered production of cytokines by cells of the immune system, in association with others factors such as the oxygen free radicals.
Objective: To evaluate the capacity of phagocytes to produce oxygen free radicals in hypertensives and in subjects with ischemic cardiopathy as compared to individuals with others cardiopathies and health controls.
Subjects and Methods: It was evaluated 14 hypertensive patients, 8 with coronary disease, 11 with Chagas' heart disease without cardiac failure, 4 with chronic rheumatic cardiopathy and 14 normal controls. Whole blood was placed on a slide and incubated in a wet chamber by 45 min at 37° C. The slides were washed and adhered monocytes and neutrophils were treated with nitrobluetetrazolium (NBT) solution during 20 minutes with and without stimulus of 5 Saccharomyces cerevisiae per phagocyte. The nuclei of phagocytes were dyed with safranin and the percentage of NBT reduction in cytoplasm were determined by

light microscope. The percentage of reduced NBT is directly proportional to the amount of superoxide (O2-) produced by the phagocytes. The means of the proportion presented by the groups were compared by analysis of variance.
Results: A statistically significant difference ($p = 0.035$) was observed between the mean ± sd percentage of reduced NBT for the patients with hypertension (88.9 ± 6.7%), coronary disease (91 ± 6.3%), rheumatic cardiopathy (85.2 ± 5.1%), Chagas' heart disease (73.5 ± 17.6%) and normal control subjects (79 ± 17.7%).
Conclusion: The phagocytes of patients with hypertension and ischemic cardiopathy appears to have the more increased capacity to produce oxygen free radicals. These data suggest that the increased amount of superoxide produced in these patients may contribute to cause endothelial damage and consequently to induce the development of atherosclerosis. (PIBIC-UnB/CNPq).

2707

Influence of age in the values obtained during blood pressure measurement done with two different types of sphygmomanometers.

Jesus Paulo César; Junqueira Jr Luiz F; Meneses Silvya C O; Carvalho Jane S; Jesus Cristine A C
Department of Internal Medicine and Department of Nursing University of Brasilia. Brasilia. Brazil.

Introduction: The influence of age in Blood Pressure (BP) measured with different types of sphygmomanometers must be better defined.
Objective: To compare the age effect in BP values using 2 sphygmomanometers - Column of Mercury (CM) and Electronic for Finger (EF).
Subjects and Methods: We studied 166 volunteers (90/female; 76/male). The subjects were divided in 2 groups according to their ages: Group I (GI): <45 years old (134 subjects) and Group II (GII): _ 45 years old (32 subjects). We did three BP measurements in each subject using each one of the two devices. Mean values of systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) were compared intra and inter-group using t test. BP were correlated with Pearson test ($a < 0.05$).
Results: Mean (± sd) values of SBP/DBP (mmHg) in GI were: a)CM= 108 (± 12.7)/71 (± 10.1) and b)EF= 114 (± 14.3)/72 (± 15.1); and in GII: a)CM= 126 (± 23.1)/83 (± 19.6) and b)EF= 124 (± 21.9)/81 (± 14.8), respectively. Comparing BP measurements inter-group (GI versus GII) we observed significant differences between mean values: SBP-CM/GI versus SBP-CM/GII ($p<0.001$); SBP-EF/GI versus SBP-EF/GII ($p=0.02$) and DBP-CM/GI versus DBP-CM/GII ($p<0.001$); DBP-EF/GI and DBP-EF/GII ($p=0.003$). Comparing intra-group - GI: we verified significant difference between the SBP means obtained with the two devices ($p<0.001$), no difference was observed in relation to DBP ($p=0.40$), in GII: no statistical differences were observed between SBP and DBP ($p=0.75$ and 0.53; respectively). The correlation coefficients between SBP and DBP measured with CM and EF in GI were 0.58 e 0.51 ($p<0.001$) respectively; and in GII were 0.41 and 0.58 ($p=0.02$ and $p<0.001$) respectively.
Conclusion: The observed differences between the mean SBP in this groups may derive from the alteration in arterial viscoelastic properties resulting from arterial aging. The correlation between SBP and DBP done with CM and EF were positive and weak, independently of age.

2490

Inhibición del intercambiador Cl^-/HCO_3^- independiente de Na^+ en ratas hipertensas espontáneas (SHR)A

Ennis Irene, Alvarez Bernardo, Camilión de Hurtado María, Cingolani Horacio.
Centro de Investigaciones Cardiovasculares. La Plata, Argentina

El mecanismo Cl^-/HCO_3^- independiente de Na^+ (AE) intercambia Cl^- extracelular por HCO_3^- intracelular acidificando las células. Se ha descripto que la actividad del AE está aumentada en los eritrocitos de pacientes hipertensos. Por otro lado, trabajos previos de nuestro laboratorio han demostrado la hiperactividad del AE en el miocardio hipertrófico de SHR (Circ Res 77:1192-1200,1995). La mayor actividad del AE podría estar vinculada a la mayor actividad del intercambiador Na^+/H^+ que caracteriza a la hipertensión arterial (HTA) o ser un epifenómeno del proceso hipertrófico. Recientemente se sintetizó un inhibidor selectivo de la actividad del AE, el S20787. Decidimos investigar si la administración crónica in vivo del S20787 modificaba la presión arterial (PA) y/o la hipertrofia cardíaca (HC) estimada por el cociente peso biventricular/peso corporal. Se trató a un grupo de SHR durante 28 días con S20787 (10 mg/Kg/día) por medio de bombas osmóticas subcutáneas que aseguran la liberación continua de la droga logrando niveles plasmáticos estables (SHRt, n=6). Los resultados se compararon con los de SHR de la misma edad que recibieron sólo el vehículo (SHRv, n=5) o ningún tratamiento (SHRc, n=47). Al cabo de los 28 días, se observo una disminución significativa de la PA y la HC en el grupo de SHRt respecto de SHRc (tabla). Estos resultados sugieren un rol importante del AE en el desarrollo de HTA e HC.

	SHRc	SHRv	SHRt
PA (mm Hg)	176±2	171±2	160±5 *
HC (mg/g)	3,29±0,04	3,06±0,04	3,01±0,14*

* P<.05 respecto del control, ANOVA.

2781

Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats: effect of chronic treatment with Enalapril and Losartan

Chiappe de Cingolani Gladys, Caldiz Claudia I
Centro de Investigaciones Cardiovasculares. La Plata , Argentina

Insulin resistance (IR) is a common feature in essential hypertension and whether the increase in peripheral resistance is the cause or the result of IR is controversial.

We have compared the resistance to insulin-stimulated glucose metabolism in adipocytes isolated from spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive (WKY) rats with and without chronic treatment with the angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor enalapril (ENAL, 20 mg/Kg/day) or the AT_1 receptor blocker losartan (LOS, 40 mg/Kg/day) for 5 weeks. Systolic blood pressure (BP in mm Hg) in SHR WAS 180 ± 5. Treatment with ENAL and LOS decreased BP to 125 ± 6 and 140 ± 1 respectively ($P < 0.05$). Cardiac hypertrophy determined as heart weight (mg)/body weight (g) in SHR (3.42 ± 0.1) returned to normal values after treatment with ENAL (2.72 ± 0.10) or LOS (2.54 ± 0.10(($P < 0.05$). Glucose incorporated into lipids was assessed by adipocyte incubation with 3 mM ^{14}C-Glucose with and without insulin (0.1 to 5 nM). Maximal effect (Emax) of insulin- stimulated lipogenesis from glucose (in m moles/10^5 cells) and Kd (nM) were calculated. Emax was lower in SHR (0.49 ± 0.09) than in WKY (1.165 ± 0.14) ($P<0.05$) with no changes in Kd. ENAL-treatment increased insulin-stimulated glucose uptake in adipocytes from SHR (Emax = 1.01 ± 0.16) to similar values to those obtained with normotensive animals, but in LOS-treated SHR (Emax = 0.52 ± 0.10) were not different from untreated SHR. Kd was unchanged by both treatments.

The results from these "in vitro" studies with isolated adipocytes suggest that the IR linked to hypertension: 1) is not related to changes in blood flow; 2) is due to a decrease in the maximal response to insulin without changes in sensitivity and 3) can be improved by chronically treatment with the ACE inhibitor enalapril but not with losartan.

2555

Patrones de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos

Héctor M. Musacchio, Mario Lerman,
Fernando A. Spernanzoni, María L. Baiche
Servicio de Clínica Médica. Hospital J.B. Iturraspe. Santa Fe. Argentina

Objetivos: Evaluar la prevalencia en nuestro medio de las diferentes patentes geométricas de adaptación cardíaca a la hipertensión y analizar la influencia de diferentes variables en dichas patentes.

Métodos: 176 pacientes consecutivos de ambos sexos, mayores de 20 años, ambulatorios o internados, que presentaban una TA sistólica (TAS) ≥ 140 mmHg y/o TA diastólica (TAD) ≥ 90 mmHg, o que estuvieran tomando medicación hipotensora. Se les midió la talla, el peso, la frecuencia cardíaca y TA promedio de cinco veces determinaciones.

Se efectuó un ecocardiograma 2D determinándose el espesor del septum y de la pared posterior, el diámetro del ventrículo izquierdo en diástole(DDVI), el espesor relativo de la pared (ERP) y la masa ventricular izquierda (MVI) con la fórmula de Devereux corregida con la superficie corporal.

Se definieron cuatro grupos: normal, remodelado concéntrico (RC), HVI concéntrica (HVIC) e HVI excéntrica (HVIE).

Se utilizó un test t para muestras no apareadas y ANOVA de una vía, seguido por el test de Scheffé. Se efectuó análisis de regresión lineal o prueba de chi cuadrado, según correspondiera

Resultados: La edad fue de 57,63+12,97, TAS 155,74+24,63, TAD 93,27+13,15; BMI 29,05+6,7,y FC 81,98+14,24. Un 33% fueron hombres y un 67% mujeres.

La TA fue mayor de 140 y/o 90 mmHg en 152 pacientes (86,85%)

La frecuencia de cada grupo fue: normales 30,3%, RC 9,7%, HVIC 34,3% e HVIE 25,7%

La edad, BMI, TAS TAD y FC, no tuvieron relaciones estadísticamente significativas con los distintos patrones Los hombres mostraron mayor proporción de RC que las mujeres (p<0,01)

Conclusiones: La prevalencia de HVI fue muy alta (60%) comparada con la reportada en la literatura, lo que podría deberse a la edad y BMI relativamente elevados, así como al control insuficiente de la TA en esta población.

La proporción de HVIC e HVIE fue similar y el RC más frecuente en hombres que en mujeres.

2628

Peripheral vascular disease in hypertension

Ingaramo Roberto, Didolich Alejandro
Cehta Cardiovascular Trelew, Chubut, Argentina

Objective: numerous studies have showed changes in the arterial wall of hypertensive subjects (HT) in relations to the normotensive (NT). Among them appear the great prevalence of atheromatous plaques (AP) in lower extremities. Our objective was to evaluate the presence and severity of peripheral vascular disease (PVD) in lower extremities in essential hypertensive patients free of treatment.

Design and Methods: for this purpose a well recognized method for the study of the PVD like the ankle brachial index, (ABI) was performed in 65 patients (P). Fasting plasma concentrations for glucose and cholesterol and Body Mass Index (BMI) were taken in all P and questioned about alcohol and tobacco consumption. The subjects were separated in 2 groups (G) according to values obtained of the BP (an average of 2 takes, seated, 2 opportunities with one week interval). GA: 30 NT (BP <135-85), 22 women, aged 49.7 ± 10.9 years; GB: 35 HT (BP >135-85), 9 women, aged 49.6 ± 9.43 years. The data were analyzed using Students's *t* tests, *X2*, Fischer tests and for the regression analysis, multiple logistic regression was used . A level of $P < .05$ were considered statistically significant.

Results: GA: BP: 116.2 ± 9.43 / 76.8 ± 6.09, ABI 1.14 ± .10, abnormal ABI 4; GB: BP 141.5 ± 14.7 / 95.3 ± 9.35, ABI 1.15 ± .09, abnormal ABI 2. Could not demonstrate significative statistical difference in the ABI (P = .440), nor in the abnormal ABI in both groups. Nevertheless, we found a great prevalence without statistical meaning, of abnormal ABI in hypertensive group. In our subjects, plasma glucose and cholesterol concentration, BMI and the alcohol and tobacco consumption did not show significance statistical changes.

Conclusions: We conclude that Hypertension will not be sufficient reason to produce clinically significance peripheral vascular disease.

2307

Presión de pulso en pacientes hipertensos

Musacchio Héctor Mario
Hospital Iturraspe. Santa Fe. Argentina

Introducción: La presión de pulso (PP) estuvo relacionada con la masa ventricular en numerosos estudios.

Objetivos: estudiar la PP y su correlación con la masa ventricular izquierda (MVI).

Material y Métodos: 152 pacientes consecutivos con TA sistólica (TAS) > 140 mmHg y/o TA diastólica (TAD) > 90 mmHg. Se midió masa corporal (IMC),. presión de pulso (PP) y TA media (TAM). Se calculó con eco2D la masa ventricular izquierda (MVI; g/m2), y se definieron 4 grupos: normal, remodelado concéntrico, hipertrofia ventricular izquierda (HVI) concéntrica e HVI excéntrica . Se utilizó test t , ANOVA, correlación , o prueba de c2 según correspondiera. La influencia de las variables en la PP se evaluó mediante regresión múltiple, y la influencia de la PP en la HVI, mediante regresión logística.

Resultados: La PP fue similar en ambos sexos. La MVI fue mayor en el grupo com mayor PP, pero la relación no fue lineal. La edad mostró una correlación escasa (r=0,20; p=0,01), que aumentó al controlar por la TA sistólica (r=0,31; p<0,0001). La PP se correlacionó fuertemente (r="0,84)" con la TAS y moderadamente con la TAM (r="0,41)." La PP fue similar en los distintos patrones de remodelado. En la regresión múltiple, los coeficientes estandarizados de la TAS y de la edad fueron 0,84 y 0,16 respectivamente. La regresión logística no fue significativa.

Discusión: La PP fue influida principalmente por la TAS y en menor medida por la edad. La MVI fue mayor en el grupo con mayor PP en comparación con el grupo con menor PP.

Conclusiones: la PP no fue útil para predecir HVI en esta población, y dependió fundamentalmente de la TA sistólica y la edad.

2469

Prevalence and control of arterial hypertension in an older population from Córdoba, Argentina

H. Polo Friz, H. Colombo, L. Ferreyra, M. Dellatorre, L. Primitz, J. Resk, M. Bendersky, E. Kuschnir
PRESAL S.A. Córdoba. Argentina

Arterial hypertension (AH) is associated with high cardiovascular morbi-mortality rates. Its prevalence increases with aging. Jubilated Centers (JC) are institutions where patients (pts) from national elderly social security (PAMI) receive health promotional actions.

As part of an Integral Health Project, a prospective survey was designed to evaluate the prevalence of AH, the degree of patient's hypertension condition awareness, and the degree of control of the disease in elderly people (≥ 65 years old) from JC of Córdoba City.

A random sample, representative of the pts that usually goes to JC was drawn. Arterial pressure (AP) was measured in at least

two opportunities following accepted standards. Definitions: AH: average AP values ≥160/95 or under treatment with antihypertensive drugs; Isolated AH (IAH): ≥160 Systolic AP and <95 Diastolic AP; Known AH (KAP): p referring to be aware of their condition of hypertensive; Treated AH (TAH): those receiving antihypertensive drugs and Controlled AH (CHA): hypertensive p with AP <160/95.

Six hundred and forty individuals were included (58.1% female), average±SD age in years: 72.4±5.1 (65 to 90).

	AH [1]	IHA [1]	KAH [2]	TAH [2]	CAH [2]
A: Female n (%)	234 (62.9)	27 (7.3)	178 (76.1)	155 (66.2)	77 (32.9)
B: Male n (%)	126 (47.0)	15 (5.6)	80 (63.5)	70 (55.6)	25 (19.8)
All Included n (%)	360 (56.3)	42 (6.6)	256 (71.7)	225 (62.5)	102 (28.3)
A vs B: p	<0.001	NS	<0.01	<0.05	<0.01

[1] % of all included. [2] % of all hypertensive.

More than a half of elderly people who attends to JC from Córdoba City resulted in hypertensive pts. From these, two thirds were aware of their condition and referred to receive pharmacological treatment, but less than a third had their AP controlled.

Men presented an inferior prevalence of AH than Women, but also an inferior rate of awareness, treatment and AP control.

2398

Prevalencia, conocimiento y tratamiento de hipertensión arterial en Gobernador Costa

Piegaro R, Rearte W
Hospital Rural Gob. Costa. Chubut. Patagonia. Argentina

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de mortalidad en el Chubut (29,6%). La bibliografía nacional refiere una mayor prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en zona rural.

Objetivos: 1) Determinar prevalencia ,conocimiento y tratamiento de hipertensión arterial (HTA) en el área programática del Htal. Rural Gob. Costa (población = 2300 hab.).

2) Comparar con las cifras de Esquel (centro urbano de referencia de la Zona Noroeste).

Material y métodos: Analizamos 145 encuestas domiciliarias obteniendo: 1) Interrogatorio sobre factores de riesgo cardiovascular 2) Dos registros de presión arterial (PA) con una diferencia no menor de 5 minutos entre tomas. Promediadas las tomas, consideramos HTA aquellas mayores de 140/90 mmHg .Los datos se analizaron para un límite de confianza no menor del 95% (EPI5). La muestra compuesta por 29 mujeres (20%) y 116 varones (80%) mayores de 15 años (x=44,8 años) se dividió en 4 grupos, G1:15 a 34 años (n=45), G2: 35 a 49 años (n=42), G3: 50 a 64 años (n=41) y G4: mas de 65 años (n=17).

Resultados: Prevalencia de HTA= 37 % (n=54). Hipertensos (HT) por grupo etáreo: G1 n=5 (11,1%)(p> 0,001); G2 n=15 (35,7%) (NS); G3 n=26 (63,4%)(p> 0,001); G4 n=8 (47,1%)(NS). De los HT el 79,3% desconocían su padecimiento , estaban en tratamiento el 13,8% (n=8). Al momento de la encuesta se encontraban tratados y controlados el 7% (n=4).

Discusión: 1) La prevalencia de HTA es superior a la detectada en otras ciudades del área Noroeste. (Esquel=21,5%) (p> 0,001); 2) La prevalencia de HTA aumentó con la edad en los 3 primeros grupos y disminuyó en el grupo 4; 3) El conocimiento de la enfermedad y el porcentaje de tratados y controlados, fue menor al hallado en Esquel y en otros trabajos argentinos. 3) Llama la atención la prevalencia de HTA en el G1 y el G3.

Conclusión: 1) Nuestras cifras coinciden , con otros trabajos de la bibliografía nacional. 2) Deben coordinarse programas de educación comunitaria, a fin de mejorar las cifras de conocimiento y tratamiento de la HTA.

2692

Prevención primaria de la hipertensión arterial. ¿Qué es lo más importante?

Salazar Martín; Carbajal Horacio; Aizpurúa Marcelo; Riondet Beatriz; Rodrigo Horacio; Quaini Susana; Rechifort Valentín; Echeverría Raúl
Sección Hipertensión Arterial. Cátedra "D"de Medicina Interna. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP. La Plata. Argentina

Introducción: Las medidas de prevención primaria de hipertensión arterial (HA) más eficaces son la disminución de peso y la restricción en la ingesta de sodio.

Objetivo: Determinar la acción de prevención primaria de la hipertensión arterial (PPHA) más importante en Rauch (Bs.As.).

Material y métodos: Se encuestaron 556 varones y 967 mujeres de 15-75 años elegidos al azar. Medimos presión arterial (PA), talla, peso, perímetros de la cintura y cadera, natriuresis y consumo de alcohol.

Resultados: La PA, el índice de masa corporal (IMC) y el perímetro de la cintura aumentaron con la edad (p< 0,001). En el análisis univariable hallamos correlaciones de distinto grado de las PA con edad, cintura, cadera, relaciones cintura/cadera y cintura/talla, IMC y consumo de alcohol; las más fuertes fueron con edad, perímetro de la cintura y relación cintura/talla. La natriuresis sólo mostró una débil correlación significativa con la PA de las mujeres. En el análisis multivariable mantuvieron correlación positiva significativa la edad, el perímetro de la cintura y el consumo de alcohol en los varones.

Discusión: La correlación con la edad es bien conocida. No encontramos correlación con la natriuresis; esto ha sido atribuido, por lo menos en parte, a la gran variabilidad en la ingesta de sodio que puede no verse reflejada adecuadamente por una única determinación de natriuresis. La mayor correlación de la PA con el perímetro de la cintura que con el IMC, ya observada por otros, refirma la importancia de la obesidad de tipo central.

Conclusiones: La principal acción de PPHA en Rauch parece ser evitar la aparición de obesidad central. En varones se debería intervenir antes de los 25 años.

2491

Proteína quinasa C-épsilon (PKC-épsilon) en el miocardio hipertrófico de ratas espontáneamente hipertensas.

Salas Margarita A, Ennis Irene L, Mundiña Cecilia, Camilión de Hurtado María C, Laguens Rubén P, Cingolani Horacio E
Centro de Investigaciones Cardiovasculares, La Plata, Argentina

La PKC ha sido involucrada en la respuesta a estímulos inductores de hipertrofia. Sin embargo, las publicaciones analizando su participación en situaciones de hipertrofia cardíaca crónica arrojan resultados contradictorios. Mientras que Gu y Bishop (Circ Res 75:926; 1994) demostraron un aumento de PKC-épsilon en corazones hipertróficos de ratas adultas, un trabajo reciente empleando el mismo modelo de hipertrofia no detectó tal diferencia (Circulation 99:22; 1999). El objetivo del presente trabajo fue determinar por tres técnicas diferentes:

1) Inmunohistoquímica; 2) Western-blot, y 3) Medición de actividad de fracciones subcelulares, la posible participación de PKC-épsilon en la hipertrofia miocárdica de ratas espontáneamente hipertensas (SHR). Las determinaciones se realizaron en ventrículo izquierdo de ratas SHR y Wistar-Kyoto (WKY) macho de 6 meses de edad. La inmunohistoquímica reveló una distribución celular uniforme de PKC-épsilon sin localización nuclear y sin evidencias de áreas de tinción localizada en las SHR. La cuantificación de las zonas teñidas expresada como porcentaje del área total analizada no mostró diferencias significativas entre ambas cepas (45,79±4,90 % y 35,28±8,06% en WKY y SHR respectivamente). La actividad de PKC-épsilon en citosol fue

316,66± 54,42 y 339,61±63,99; y en membrana 729,81±42,90 y 715,23±37,09 pmol ^{32}P/mg x min en WKY y SHR respectivamente. El análisis por Western-blot tampoco mostró diferencias en la distribución de PKC-épsilon en ambos grupos. Estos resultados nos permiten concluir que la PKC-épsilon no jugaría un rol relevante en la hipertrofia cardíaca crónica.

2326

QT dispersion in patients with hypertension

Fábio Vilas-Boas, Ângelo A. Castro Lima, Jorge Torreão, Gilson Soares Feitosa
Hospital Aliança. Cardiology Division. Salvador-BA, Brazil

Background: QT dispersion has been used as a non-invasive way to evaluate regional differences on ventricular recovery times. This could reflect heterogeneity of regional repolarization.
Purpose: To evaluate QT dispersion in hypertensive patients, with and without left ventricular hypertrophy, and compare with normal persons.
Material and methods: Thirty eight patients (21 male and 17 female, age 55±15 years) underwent transthoracic echocardiography (GE RT-6800) and simultaneous 12 leads, vertically aligned, electrocardiogram at 50 mm/sec speed (HP PageWriter XLE). No patient was on antiarrythmic therapy. There were 19 non-hypertensive patients that constituted the control group (G-I). Group II was constituted by the other 19 patients, who were hypertensives. This group was further divided in group II-A (9 patients without left ventricular hypertrophy) and group II-B (10 patients with left ventricular hypertrophy). QT dispersion was obtained by the difference between the longest and the shortest QT registered. The difference between groups was analyzed by the ANOVA test.
Results: QT dispersion was significantly increased on hypertensive patients, both with and without left ventricular hypertrophy, when compared to controls (G-I 30±9 ms, G-II 51±22 ms, P<0.0001; G-IIa 46±10 ms e G-IIb 56±17 ms X G-I, p<0.001). In hypertensive patients, group II-B had an increased QT dispersion when compared to group II-A (G-IIa 46±10 ms X G-IIb 56±17 ms, p<0.0001).
Conclusion: We conclude that QT dispersion is significantly increased on hypertensive patients and that left ventricular hypertrophy may contribute to further increase on QT dispersion. Such findings offer new insights into the mechanisms that enhance mortality among hypertensive patients, specially if they present with left ventricular hypertrophy.

2351

Role of diet and exercise in obese hypertensive

Santos Rosa, Macedo Mário, Freitas João, Monteiro Agostinho, Freitas António
Serviço de Med 2 and Oporto School of Medicine, Hospital de São João. Porto, Portugal

Background: obesity is a chronic disease with genetic, behavioural and environmental influences. Nutritional deviation is common in western countries and plays an important role on several cardiovascular risk factors.
Aim of study: our goal was to evaluate the effects of low caloric diet and aerobic exercise on blood pressure, waist-to-hip ratio (W/H) and weight reduction.
Methods: 225 patients with essential hypertension: 165 female and 60 male mean age 49.5 (11.0) years were studied. Fifty-four overweight (BMI>25 <30 kg/m2) and 171 were obese (BMI>30 kg/m2)
Supine BP and anthropometric parameters were measured before prescription a low caloric diet. Implementation of aerobic exercise was as well performed. The average follow-up was 36± 8 months. During follow-up there were no changes on antihypertensive drug, and salt intake.
Results:

	Weight (kg)	BMI (kg/m2)	PC/PA	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
First evaluation	84,3 ± 12,6	33,36± 4,4	0,901± 0,08	157,0± 22,6	98,1± 13,2
Last evaluation	78,9 ± 11,3	31,95± 3,3	0,871± 0,06	139,1± 18,4	88,4± 14,4
	p<0.005	p<0.05	p<0.01	p<0.0001	p<0.0001

	BMI>25<30 (kg/m2)		BMI>30 (kg/m2)	
	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
First evaluation	150,5± 19	93.0 ± 10,1	158,8± 23,2	99,5 ± 13,8
Last evaluation	134,1± 11	83,6± 9,8	141,1± 20,4	90,3 ± 15,6
	p<0.001	P<0.001	p<0.00001	p<0.00001

Discussion: We found a more pronounced drop in BP after life style modifications and diet in obese then in overweight, probably because obese had previously an higher blood pressure than overweight.
Conclusion: Life styles modification, diet and aerobic exercise results in a marked decrease in SBP, DBP and W/H ratio.

2539

Tratamiento en urgencia hipertensiva preoperatoria con nifedipina sublingual

Pozo Romero José A, Gutiérrez Martínez Yahima, Flores Delgado Enrique, Correa Borrel Mayda, Delgado Vega Mirtha, Colunga Santos Justo. Hospital Provincial Docente "Manuel Ascunce Domenech". Camagüey. Cuba

Introducción: La hipertensión arterial es, por su frecuencia una enfermedad de importancia epidemiológica y asistencial, constituyendo un problema médico para internistas, cirujanos y anestesiólogos. Se calcula conservadoramente que el 10% de los pacientes hipertensos deben operarse durante el transcurso de sus vidas en una o más ocasiones por padecer de enfermedades que requieran tratamiento quirúrgico.
Objetivo: Evaluar la eficacia de la nifedipina sublingual en la hipertensión preoperatoria.
Material y método: Ensayo clínico tipo abierto en fase II temprana. Calculamos muestra aleatoria de 75 pacientes en crisis hipertensiva (TAS 160 o > o TAD 110 o >). Administramos nifedipina 10 mg de cápsula sublingual y se mensuraron las variables en estudios, se procesaron por métodos computarizados, la confiabilidad fue del 95% empleando test de hipótesis de proporciones.
Resultados y discusión: El 78,7% de los pacientes tenían 40 años o más, con predominio del sexo femenino. El antecedente patológico personal de hipertensión arterial fue aproximadamente 2 veces más frecuente que el resto, siendo el tratamiento preoperatorio habitual con betabloqueadores y anticálcicos con sus asociaciones el reportado en mayor proporción. La nifedipina alcanzó su mayor tiempo de latencia antes de los 15 min, lográndose disminución de las tensiones arteriales sistodiastólicas, discreto aumento de la frecuencia cardíaca y disminución del doble producto, solamente un paciente no resolvió su cuadro hipertensivo y fue diferido el proceder quirúrgico. El resto fueron intervenidos, lográndose estabilidad hemodinámica en el 80% de los casos; reportándose bradicardia como complicación transoperatoria de mayor significación.
Conclusiones: Que la nifedipina sublingual es útil como monoterapia en el tratamiento preoperatorio de la urgencia hipertensiva.

2349

The maternal inheritance of hypertension among african americans

Chung Andrew B, Doyle Joyce P, Wallace Douglas C, Hall W Dallas
Emory University School of Medicine. Atlanta, Georgia, USA

Introduction: Hypertension afflicts 50 million Americans, most without known cause.
Objectives: To test the hypotheses that hypertension may be maternally inherited and linked to mitochondrial DNA (mtDNA).
Material and Methods: From a primary-care clinic, 831 volunteers were interviewed. Enrolled were 267 who fit the inclusion criteria of being hypertensive, African American, and confidently knowledgeable about the blood pressure of both biological parents and 52 who were normotensive African American controls. Those enrolled provided pedigrees for mode of inheritance. To identify mtDNAs linked to hypertension, blood samples from a 95 member subgroup were analyzed using molecular biology techniques. Nomenclature of all currently known mtDNA polymorphisms are listed in MITOMAP(*http://www.gen.emory.edu/mitomap.html*, 1999).
Results: Hypertension appeared to be maternally ($p < 0.0001$) with hypertensives 4 times more likely to report hypertension only in mother than only in father. This trend was absent in controls. Among the hypertensives, three major mtDNAs were identified. Haplotype A (3592- HpaI, 3337+ PvuII, 15883+ HaeII) was the most common (35%) and was associated with 6 mmHg higher systolic pressure ($p = 0.024$). Haplotype B (3592+ HpaI, 10806+ HinfI, 2758- PvuII, 4310+ AluI, 14279- HaeII, 15883+ HaeII, 4769+ AluI, 3537+ AluI) was less common (16%) and was associated with less strokes ($p = 0.001$) and less renal insufficiency ($p = 0.024$). Haplotype C (3592+ HpaI, 16389+ HinfI, 15803+ HaeII) was found in 22% and was associated with lower uric acid levels ($p = 0.044$) and less renal insufficiency ($p = 0.024$). Thirteen other haplotypes to which the remaining 27% belonged lacked sufficient numbers to allow statistical inference.
Discussion: This hypothesis may be generalizable to other populations because the pilot study from Decatur, Georgia had as striking a maternal preponderance of hypertension despite greater ethnic diversity (Am J Hypertension 1997; 10: 223A).
Conclusion: Essential hypertension may be maternally inherited via mtDNA.

2519

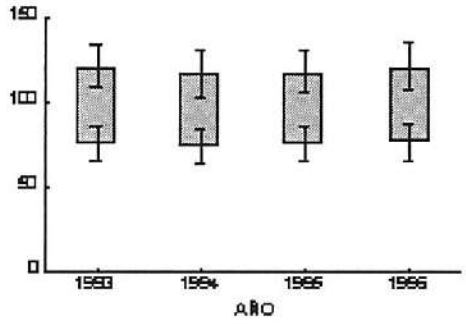
Valores de presión arterial en 2760 jóvenes: Experiencia de 4 encuestas anuales

Ennis Irene L, Gende Oscar A, Cingolani Horacio E
Centro de Investigaciones Cardiovasculares.
La Plata. Argentina

En un total de 2760 estudiantes universitarios (edad 20.8 ± 1.8, media ± desvío standard) se registraron los niveles de presión arterial durante los años 1993-1996 inclusive. Se consideró el promedio de tres determinaciones obtenidas en una única ocasión. La figura muestra los valores promedio de presión arterial

	Porcentaje de hipertensos		
	Global	Varones	Mujeres
1993	13.6 %	23.0 %	4.6 %
1994	12.7 %	19.6 %	6.1 %
1995	9.9 %	12.5 %	7.7 %
1996	15.5 %	22.0 %	10.7 %

sistólica y diastólica correspondientes a cada año. En la tabla se detallan las prevalencias de hipertensión arterial (HA) para cada año, globales y discriminadas según sexo.
Los valores promedio de las presiones sistólicas y diastólicas, tanto en varones como en mujeres, fluctuaron ligeramente, año tras año, aunque sin mostrar una tendencia definida. Si consideramos, a los efectos de comparar con otros estudios publicados, como hipertensos a los individuos en los que se registraron cifras promedio de presión arterial iguales o mayores que 140 y/o 90 mm de Hg. (nótese que no fueron confirmados en una segunda oportunidad), la prevalencia global de HA en nuestra población (n=2760) es 13 % (21 % en varones y 6 %.en mujeres). Estudios epidemiológicos realizados en EE.UU. como el NHANES II (1976-1980) y el NHANES III (1988-1991), aplicando una metodología y criterios similares, comunican cifras de prevalencia de HA de 12 % y 2 % respectivamente. Los resultados obtenidos por nosotros se asemejan a los de los EE.UU. a fines de los 70 y son significativamente superiores a los de los '90. La importante disminución en la prevalencia de HA que se observó al cabo de dos décadas en EE.UU., se atribuye principalmente a la realización de campañas de prevención. La ausencia de un comportamiento similar en nuestra población podría estar reflejando la carencia de dichas campañas.



2690

Vascular damage found in spontaneously hypertensive rats subjected to increased blood pressure variability

Martin José F. Vilela, Barbieri Neto José, Lachat João José, Furtado Mozart R. Fortes
University of São Paulo. Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

Introduction: Functional and structural vascular changes occur in the course of arterial hypertension, and they may be accelerated in the presence of increased blood pressure (BP) variability.
Objectives: To demonstrate this assertion, hypertensive crises were provoked in spontaneously hypertensive rats (SHRs) by the infusion of phenylephrine (PHE), and the thoracic/abdominal aorta was collected for histological analysis.
Material and Methods: Male animals weighing 230-300 g, and with mean arterial blood pressure (MAP) of 186,06± 2,99 mmHg (n=61) were used. Group 1 rats (n=10) had their BP elevated by the infusion of PHE at the rate of 15 m g/min/30min for two periods 24 hours apart. In group 2 (n=10), BP was elevated by the infusion of PHE at a rate of 9.63 m g/min for a first 10 min period, and at a rate of 7.25 m g/min in the subsequent 10 min periods (two weekly periods for 3 weeks). Afterwards, the rats were left for another 3 weeks without interventions, and then were sacrificed in order to obtain thoracic and abdominal aortas for microscope.
Results: Group 1 showed MAP of 231,35± 4,51 mmHg, without aortic structural changes of significance when BP was acutely varied. Group 2, with MAP of 214.0 ± 5.27 mmHg, after repeated hypertensive crises, showed edema of the muscular layer, microcytic degeneration of myofibrils, marked intimal thickening, with a recent mural thrombosis in one case, and aneurysmatic rupture with dissection of adventitia in another case.
Conclusions: Hypertensive rats exposed to increased variability of BP for a prolonged time become susceptible to arterial structural changes. This was not the case when BP varied acutely once.

2589

Vasodilation to Bradykinin is mediated by an Ouabain-sensitive pathway as a compensatory mechanism for impaired no availability in essential hypertensive patients

Stefano Taddei MD, Lorenzo Ghiadoni MD, Agostino Virdis MD, Simona Buralli MD, Antonio Salvetti MD
Department of Internal Medicine. University of Pisa. Pisa. Italy

Background: In essential hypertension endothelium-dependent vasodilation is impaired because of reduced nitric oxide (NO) availability, mainly caused by oxidative stress. The present study was designed to identify the mechanism(s) responsible for NO-independent vasodilation to bradykinin in essential hypertensive patients.
Methods and results: In 16 healthy subjects (49.5±5.8 years; 118.6±3.5/78.9±2.9 mmHg) and 16 essential hypertensive patients (47.9±4.8 years; 154.6±4.5/102.9±3.2 mmHg) we measured modifications in forearm blood flow (strain-gauge plethysmography) during intrabrachial infusion of bradykinin (5, 15, 50 ng/100 ml forearm tissue/min) in the presence of saline, Nw -monomethyl-L-arginine (L-NMMA, to inhibit NO-synthase; 100 µg/100 ml forearm tissue/min), and ouabain (to block Na^+K^+/ATPase and prevent hyperpolarization; 0.7 µg/100 ml forearm tissue/min). In healthy subjects, vasodilatation to bradykinin was significantly blunted by L-NMMA and unaffected by ouabain. In essential hypertensive patients, vasodilatation to bradykinin was not modified by L-NMMA, but significantly reduced by ouabain. When, in an adjunctive group of n=8 hypertensive patients (49.9±3.8 years; 155.9±5.5/103.7±3.9 mmHg) the response to bradykinin was repeated during intrabrachial vitamin C (a scavenger for oxygen free radicals, 8 mg/100 ml forearm tissue/min), L-NMMA-induced inhibition of vasodilation to bradykinin was restored while ouabain was no longer effective. In a final group of n=6 normotensive controls (45.9±4.1 years; 115.1±2.9/79.3±2.1 mmHg) vasodilation to bradykinin residual to L-NMMA blockade was further inhibited by simultaneous ouabain infusion.
Conclusions: Vasodilation to bradykinin is impaired in essential hypertensive patients because of an NO-system alteration caused by oxidative stress and it is mediated by an alternative pathway possibly involving endothelium-dependent hyperpolarization.

■ INFORMATICA Y CARDIOLOGIA

2358

ANGYCOR: Software para control de procedimientos en un Servicio de Hemodinamica

Tardío López María Antonia, Arie Siguemituzo, Bisbe York Ana María
Softel. Ciudad Habana, Cuba

Introducción: El registro, procesamiento, control y análisis de las variables asociadas a los procedimientos realizados en un Servicio de Hemodinámica (SH) facilitan el estudio de la población atendida.
Objetivos: Desarrollar un software simple, flexible, de bajo costo asociado que permita registrar multivariables de los procedimientos de un SH, generar informes y realizar análisis estadísticos.
Material y métodos: Se utilizo FoxPro 2.6 para Windows, computadora 386 o superior, con 16 MB de RAM, y al menos 40 MB libres en disco duro. Cada especialista va confeccionando un diccionario de datos, definiendo los posibles valores que pueden tomar las características clínicas y los parámetros fisiopatológicos que caracterizan cada paciente-procedimiento. A través de una interface amigable se registra cada caso, que concluye con un informe de texto e imágenes. Es posible combinar, seleccionar y cruzar las variables ya registradas. Ej: Comportamiento de un factor de riesgo y un tipo de lesión, en una arteria coronaria. Los resultados son mostrados en tablas resúmenes incluyendo la requerida por Sociedad Latinoamericana de Cardiología Intervencionista.
Resultados: Su utilización desde 1998 ha permitido almacenar 1200 casos, en los que se necesita entre 5 y 10 minutos para transcribir los datos y generar los informes, según la complejidad del caso. Además de permitir análisis de las variables registradas el conjunto de procedimientos aplicados.
Conclusiones:

- facilita la sistematización de términos y actitudes médicas, el registro de la información primaria asociada a cada tipo de procedimiento
- propone un conjunto de codificadores que definen de manera coherente y sencilla el conjunto de valores y atributos que caracterizan a los procedimientos y adecuarlo a cada servicio.
- elabora un informe rápido de los resultados y permite la localización ágil de procedimientos aplicados, pudiendo consultar los detalles de cada examen.
- permite correlacionar características clínicas y resultados de los procedimientos aplicados

2328

Aplicación de las redes neurales artificiales en la cancelación de ruido

Hernández Montero Fidel Ernesto, Falcón Urquiaga Wilfredo
Universidad de Pinar del Río, Pinar del Río, Cuba

Introducción: Son bien conocidos los efectos que ocasiona la presencia de señales ruidosas en los sistemas de procesamiento de señales. No tener en cuenta la influencia de estas señales podría ocasionar incorrecto sensado de variables no eléctricas, pérdida de datos, etcétera.
Objetivos: El siguiente trabajo propone la aplicación de las Redes Neurales Artificiales (RNA) como técnica novedosa y efectiva en la extracción de señales indeseables en entornos de la Bioingeniería, Telecomunicaciones y Electrónica en general, donde resulta inconveniente aplicar los métodos convencionales y clásicos.
Material y Métodos: El trabajo se realizó a través de simulaciones desde el *software* Matlab, ver. 5.1 de MathWorks, Inc. Con este programa fueron implementadas las muestras ruidosas, así como las estructuras de redes puestas en consideración.
El estudio estuvo dado en dos etapas: entrenamiento y operación. Durante el entrenamiento, los patrones empleados son muestras de la señal aleatoria contaminante (Entrada) y su valor esperado (Salida). Durante la operación, se presentaría a la entrada muestras del conjunto aleatorio señal_deseada + ruido, y la red debe ser capaz de entregar a su salida el valor esperado de ese conjunto aleatorio, correspondiente con la señal útil. El índice utilizado para medir la efectividad de la tarea fue, durante la operación, la correlación entre la señal a la salida de la red y la deseada sin contaminar.
Resultados:

Red	Correlación	
	Ruido Estacionario	Ruido no Estacionario
Feedforward (Filtro FIR)	0.7406	0.4629
Adaline	0.792	0.5401
Perceptrón Multicapa	0.7012	0.40
Perceptrón Multicapa FIR	0.913	0.803

Discusión: Los resultados mostraron cómo la efectividad dependió del modelo, de la frecuencia de muestreo y la naturaleza del ruido, y los mejores frutos se obtuvieron con estructuras que contienen intrínsecamente el factor tiempo.

Conclusiones: Se comprobó que a medida que aumenta la frecuencia de muestreo, la efectividad aumenta y que los modelos óptimos son aquellos que tienen en cuenta implícitamente el factor tiempo.

2300

Simulación por computadora de la mecánica cardíaca

Pacher Armando, Lombardo Roberto
Facultad de Ingeniería-Bioingeniería, Universidad Nacional de Entre Ríos. Paraná, Entre Ríos, Argentina

Objetivos: Diseñar y desarrollar una simulación por computadora del sistema cardiovascular para ser empleado en la enseñanza de la mecánica cardíaca.
Material y Métodos: Mediante ecuaciones matemáticas, utilizando Visual Basic como lenguaje de programación, se simularon automatismo y conducción, cámaras y válvulas cardíacas, territorios arteriales, capilares y venosos sistémicos, coronarios y pulmonares, y presorreceptores arteriales sistémicos, con simplificaciones para permitir su ejecución en tiempo real (TR).
Resultados: El programa funciona en computadoras personales. Opera en TR y grafica en forma continua y simultánea curvas de presiones, volúmenes, flujos volumétricos, derivadas, stress ventricular izquierdo, bucles de presión/volumen (P/V) de ventrículos izquierdo (VI) y derecho, bucle de stress/volumen (S/V) VI, bucle de presión/diámetro arterial, electrocardiograma, recta de fin de sístole, función de fin de diástole y valores numéricos de variables significativas y de índices de función sistólica y diastólica VI. Se accede a simulaciones en condiciones basales y ante modificaciones agudas y crónicas (cambios aislados o asociados en inotropismo, relajación, distensibilidad, acción pericárdica, acción de fármacos , calcio, precarga, resistencia periférica, elasticidad de grandes vasos, valvulopatías mitral y aórtica (agudas y crónicas), ciclos isovolúmicos con volúmenes fijos y variables, oclusión coronaria aguda, generación simultánea paso a paso de las curvas, bucles y electrocardiograma). Se lo utilizó como herramienta pedagógica complementaria para la enseñanza en pre y postgrado de la mecánica cardíaca.
Discusión: La simulaciones mediante computadora permiten aprender y practicar sin presiones emocionales y temporales, fuera de situaciones de crisis, con costos mínimos, siendo complementarias de los métodos convencionales.
Conclusión: No se detectaron simulaciones que muestren sus resultados en TR y en forma simultánea en forma de bucles de presión/volumen y stress/volumen y curvas de presiones, flujos, volúmenes, y stress instantáneo a lo largo del ciclo cardíaco. Su valor como herramienta pedagógica complementaria deberá analizarse mediante un protocolo de comparación.

2732

Evaluation of a program for automatic interpretation of electrocardiograms

González Fernández, René; Rivero Varona, Marta M.; Fernández Núñez, Raisa
Instituto Central de Investigación Digital. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras"
La Habana, Cuba

Introduction: Automatic interpretation of electrocardiogram (ECG) is a very used technique nowadays because of the advantages it brings in every day practice. In Cuba, this speciality was first worked with in 1984 and the family of equipments CARDIOCID devoted to this task has been created. The aim of this work is to show the outcomes of the evaluation carried out to confirm the effectiveness of the algorithms employed for the automatic interpretation of ECG included in CARDIOCID equipments.
Material and Methods: 706 ECG were taken with two equipments installed in «Hermanos Ameijeiras» Hospital. All ECGs were performed with a recording velocity of 25 mm/s, sensibility of 10mm/mV and the digital filter activated. For each case, the equipment acquired eight seconds of ECG, identified and measured the events of interests and arrived to conclusions about the patient's state. All the information was recorded in disks and checked afterwards by an specialist in Cardiology, with more than 15 years of experience in visual revision of ECGs, in a computer with the assistance of a program which made this task easier. The specialist's criterion was always assumed to be true and Sensibility (S), Positive Predictive Value (PPV), Specificity (E), and Negative Predictive Value (NPV) were calculated.
Results: the sample was integrated by 279 normal and 427 pathologic cases. Among the normal cases, there were only two false negatives (FN) and there were no false positives (FP), and for this reason Sensibility reached a 99,28% and PPV was of 100%. Generally, the equipment emitted 983 diagnosis criteria and 952 of these were True Positives (TP), 31 FP and 8 FN. Overall Sensibility was of 99,17% and PPV was of 96,85%.
Discussion: CARDIOCID-BS was very effective in the face of normal cases, there were no FP and only two FN were produced. Global sensibility was very high because the equipment identified most of present alterations. PPV also had an elevated value when the majority of diagnosis made by CARDIOCID-BS were right. There were few FN, only eight, among almost 1000 situations that were to identify. The amount of FP was superior to that of FN, being thus demonstrated a slight tendency to over diagnosis. The mistakes were very focused on some of the criteria associated with auricular activity, which is a characteristic of these methods as it has been internationally described.
Conclusions: The results obtained confirm the practical usefulness of CARDIOCID-BS for automatic interpretation of ECG.

2404

Mortality and morbidity at follow-up is correlated to standardized severity assessment of cardiac inpatient cases

Frantz Eckart, Ellmer Axel, Pfautsch Peter, Fleck Eckart
Medical Clinic, Cardiology, Charité, Campus Virchow Clinic, Humboldt University and German Heart Institute. Berlin, Germany

Objectives: We examined whether the outcome of patients with coronary artery disease (CAD) reflects the severity of illness assessed (using a standardized algorithm, fig.1) by objective, quantitative cardiac criteria derived from established classifications.

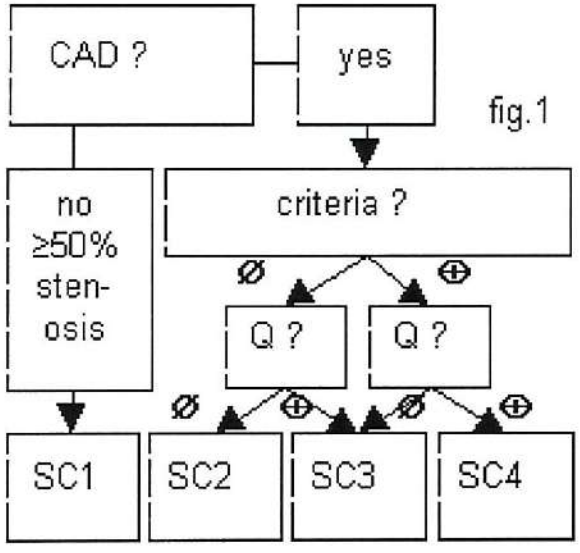


fig.1

Methods: The applied criteria refer to symptoms, extent, vital jeopardy, organ damage and course of the illness. Defined Qualifiers (Q) upgrade severity per one severity class (SC) if present. The algorithm does not comprise demographic or comorbidity variables, nor performed procedures.

Outcome of all consecutive CAD-inpatients 1994-7 stratified by this severity assessment (n=10.212, aged 59± 11yrs, W 76.0%) was analyzed using an annual questionnaire.

Results: Tbl.1 gives morbidity and major adverse cardiac event frequencies in 83.7% of pts. during 25± 12 months of follow-up.

(%) frequency at follow-up	SC1	SC2	SC3	SC4	p <
exitus letalis	0.82	2.96	5.95	11.46	.005
acute myocardial infarction	0.33	2.01	2.24	2.04	n.s.
re-cath (p vs. SC1)	1.64	19.89	20.68	23.17	.05
cardiac surgery	1.97	9.18	16.35	17.32	.005
all cardiac re-hospitalization	4.27	48.73	63.50	66.89	.001

Conclusion: We conclude, that morbidity and mortality at follow-up can be predicted for cardiac inpatients by assessing the severity of the case by the applied algorithm. Since the algorithm does not refer to performed procedures, demography and comorbidity, their independent influence on the outcome of cases at different levels of severity can be evaluated.

2406

New database front-end (CASE-Toolkit) as a modular application for case assessment for severity and effort - Computer presentation -

Ellmer Axel, Frantz Eckart, Pfautsch Peter, Methling Susanne, Fleck Eckart
Medical Clinic, Cardiology, Charité, Campus Virchow Clinic, Humboldt University and German Heart Institute Berlin, Germany

Objectives: Automatic queries to distributed parts of the electronical patients record and to administrative data for medical and economic purposes are needed to ensure user-independence, authenticity of the emerging databases and for quality assurance.

Methods: The reimbursement system of this hospital is backboned by an algorithm of objective (quantitative) clinical and angiographic criteria from established classifications (Case Assessment for Severity and Effort, CASE), that grades patients for diagnosis, severity of illness and efforts.

We developed an application «Grouper» to browse and store the stratifying issues from medical and administrative sources of the patients record at the time of discharge in a standard database. This enables online-analysis and comparison of different caseloads and efforts of any time interval. All relevant diagnostic items and qualifiers, performed procedures, laboratory orders and the nursing grading are stored.

Results: The database contains all 27.214 cases of this hospital from 1994 to 1998. The total length of stay is recorded. 17.892 procedures were performed in 15.769 cases. All grouping results and procedures are linked to appropriate coding systems such as ICD, ICPM, HCFA-DRG.

Dye-amount and radiation-time is stored for all invasive procedures. All major comorbidities are recorded. A library which provides standardized reports for internal (audit) and external (quality-assurance) purposes is added to the system.

Conclusion: Calculations of retrospective or prospective hospital populations are possible as soon as the decisive data are listed in a standard format, allowing comparison of case-mix and procedure volumes between different sites and periods.

2607

Microcomputer system for telemetric assessment of short-term heart rate variability in time and frequency domain, type VariaCardio TF4

Salinger Jiri, Pumprla Jiri*, Vychodil Rostislav, Stejskal Pavel, Opavsky Jaroslav, Novotny Jiri
Dept. of Cybernetics, Faculty of Physical Education, Palacky University. Olomouc, Czech Republic
*Dept. of Biomedical Engineering & Physics, University Vienna. Vienna, Austria

Introduction: Assessment of heart rate variability (HRV) attracts an increasing attention as a powerful risk predictor potentially usable e.g. for population screening.

Objectives: To develop and validate a microcomputer-based system *VariaCardio TF4* for telemetric assessment of HRV in time and frequency domain, technical and safety features of which are compliant with requirements set by ESC and NASPE 1996, and AHA 1996, as well.

Material and Methods: (1) Data acquisition: Hardware consists of a chest belt with two flat electrodes and an on-board signal analysis unit which digitises time series of R-R intervals (sampling frequency: 1000Hz) and an one-channel ECG signal. Preprocessed data are telemetrically transferred (UHF radio transmitter) into a receiver connected to a standard IBM-PC computer, where software procedures control artefact recognition and processing.

(2) Data processing: Spline, detrending and sampling procedures are applied before entering the final data analysis, which is performed (a) in time-domain (Ewing, 1980: deep breathing test, Valsalva manoeuvre, orthostatic load and handgrip test), and in (b) frequency-domain (up to 10 examination intervals, each of 300 seconds, typically during a modified orthostatic load).

(3) Data analysis: The data are analysed on-line by fast Fourier transform modified by Coarse-graining algorithm (Yamamoto, 1991) which allows to extract a broad-band non-harmonic noise contaminating particularly lower frequencies (1/f component). Apart from standard variables of time-domain tests, in frequency-domain Spectral Power and Spectral Power Density in three frequency bands, their ratios, coefficients of component variance and centre frequencies are calculated. The results are presented as statistical reports and in 2-D (time-domain) and 3-D (frequency-domain) graphical forms as well.

Conclusions: The system has been recently successfully clinically tested. Experience confirm that the examination of HRV using the above described method is easy applicable, is fully non-invasive and requires only a minimum co-operation of a patient. Provided standardised examination conditions, clinical tests show that the results are well reproducible and if assessed during a modified orthostatic load, the procedure sufficiently discriminates among patient groups with various degrees of disturbance in autonomic control of heart.

2319

Primer Curso de Arritmias por Internet. Experiencia de educación de postgrado con el uso de una nueva herramienta

Schapachnik E.S, González Zuelgaray J, Scasuzzo F, Pérez A, Ayala Paredes F, García W, Ruiz Luque A, Schapachnik F, Gimpelewicz C
División Cardiología. Hospital Argerich.
Buenos Aires, Argentina

Introducción: En las vísperas del siglo XXI la posibilidad de transmisión del conocimiento médico a distancia se ha tornado no sólo una palpable realidad, sino necesidad inherente a la propia formación de postgrado.

Objetivos: Dictar un Curso de Arritmias utilizando algunas de las herramientas Internet, para lo cual se tendría en cuenta el

hecho de aunar en una propuesta de **educación a distancia novedosa**, la calidad académica del cuerpo docente, a cargo de un temario de interés, con la potencia comunicacional de aquellas herramientas.
Material y métodos: Se diseña un curso que consta de 13 módulos a cargo de renombrados electrofisiólogos que son publicados a un ritmo mensual en páginas web. Se constituye un Foro de debate utilizando una Lista de Distribución alojada en RedIRIS (España). Mensualmente se realizan autoevaluaciones que son procesadas electrónicamente.
Resultados: A 8 meses de iniciado se hallan registrado 1710 inscriptos de 24 países: 1446 médicos, 29 enfermeros, 17 técnicos y 94 estudiantes de medicina; 1 estadístico, 2 veterinarios, 3 estudiantes de bioingeniería, 4 ingenieros. Se han producido 114 abandonos. Del total de alumnos activos, 1250 utilizan direcciones propias de correo-e; los restantes comparten su dirección de correo con otros. Se han intercambiado 307 mensajes, a un ritmo promedio de 38 mensuales. El 92% de 409 consultados evalúa el curso como excelente/muy bueno.
Discusión: Se analiza una novedosa herramienta de transmisión de conocimiento médico a través de Internet.
Conclusiones: Los resultados obtenidos permiten inferir que el Sistema de Educación a Distancia utilizando Internet es un poderoso recurso en la formación médica.

■ INSUFICIENCIA CARDIACA

2618
Análisis de la causa de muerte en pacientes con insuficiencia cardíaca mayores de 60 años y fracción de eyección < 40%, seguidos a 1 año
Beatriz A. Scarpar, Silvina M. Baudino, Felipe A. Martínez, Luis A. Guzmán, Marcelo M. Rusculleda, Alberto J. Lorenzatti, José. L. Serra
Fundación Rusculleda. Córdoba. Argentina

Introducción: La mortalidad en la insuficiencia cardíaca (IC) continúa elevada en todo el mundo. Estudiar la causa de muerte es importante para la terapéutica y prevención en grupos relacionados al tema . El objetivo de este trabajo fue analizar la mortalidad en un subgrupo de pacientes con IC >60 años(a) y fracción de eyección < 40%, seguidos a 1 año en nuestra Institución.
Material y Métodos: Se analizaron 254 pt, con IC , clase funcional II-IV (NYHA), media edad: 72.5 a , fracción de eyección < 40% por Eco 2D digital, sexo masculino (SM) 66.2%, femenino (SF): 33.7%. Se realizó seguimiento clínico a 1 año, se constataron 27 muertes, mortalidad : 10.6%, 74% SM, 25.9% SF
Resultados:

Muerte Súbita	**6 pt**	**22.2%**
Agravamiento IC	12 pt	44.4%
IAM	2 pt	7.0%
Otras CV	3 pt	11.8%
Otras no CV	4 pt	15.7%

Conclusiones: en el subgrupo de pt con IC>60 a y con FE <40%, la muerte súbita y el agravamiento de IC son las causas principales de mortalidad. En la variables sexo y edad es similar a la población general.

2426
Cardiopulmonary stress test in left ventricular disfunction
Biadi Ombretta, Cecchini Maurizio, Dell'Anna Rita, Musumeci Giuseppe, Gigli Nicoletta, Rossini Roberta, Papi Laura, Rita Mariotti, Mario Mariani
CardioToracic Department. University of Pisa. Pisa, Italy

In order to confirm the reliability of the cardiopulmonary stress test (CPX) in evaluating heart failure we considered 40 patients (pts) (32 males an2d 8 females), aged 214.0 5.7 yrs , affected by left ventricular disfunction (EF< 45%, mean 32.9± 9, mean pulmonary pressure 31.7± 5.1 mmHg) due to coronary heart disease (21 pts) or dilative cardiomyopathy (17 pts) and 23 controls (19 males, 4 females, mean age 60.4+12.9 yrs , EF>50% mean 55.1± 2.4; mean pulmonary pressure <25 mmHg).
Methods: all the pts underwent Echocardiography and CPX «breath by breath» (PARTN'AIR 5400 Ergospyrometer).
We considered NYA class, EF%, pulmonary pressure (echo), anaerobic threshold (AT) calculated by V -slope non invasive method, VO2 peak and Weber class.
Results: the values of anaerobic threshold and VO2 peak resulted significantly higher in controls rather than pts with left ventricular disfunction following Weber classification (AT 17.7 ± 3 vs 10.4± 5 ml\kg\min, p<0.01; VO2 peak 20.1 ± 1.5 vs 20.1 4.1 ml\kg\min, p<0.01). NYHA I class pts. (11 pts) showed higher AT and V02 peak values than NYHA II class pts (N=20) (AT 16± 4.8 vs 20.1 2.8 ml\kg\min, p<0.02; VO2 peak 20.1 5.4 vs 20.1 3.9 ml\kg\min, p<0.01). Among these pts there were no differences of EF% (EF% 20.1 5 vs 32.8+9 p<0.1). Furthermore NYHA I pts showed EF, AT, VO2 peak higher values than NYHA III class pts (N=9). (EF 20.1 5 vs 20.1 4.2, p< 0.01) (AT 16± 4.8 vs 8.9± 3.3 ml\kg\min, p<0.001)(VO2 peak 20.1 5.4 vs 20.1 2.8 ml\kg min,p<0.001).
Conclusions: CPX allows to perform a better evaluation of resting left ventricular function (echo EF%); AT and VO2 peak match better than EF% with clinical symptoms, and give us objective and reproducible data.

2795
Cellular therapy reverses myocardial dysfunction
JC Chachques, Ch Rajnoch, A Carpentier
Department of Cardiac Surgery, Broussais Hospital Paris, France

Objective: Ventricular myocardium of adult mammals cannot restore normal anatomy after necrotic injury. Mature mammalian myocardium lacks regenerative capability which has been attributed to two reasons. First, terminally differentiated cardiac myocytes lose their ability for cell division. Secondly, ventricles of adult mammals do not contain myogenic stem cells. Therefore, cellular transplantation to repair injury of lost tissue has emerged as a potential therapeutic paradigm. Autologous myoblasts obtained from skeletal muscles of the same animal were implanted into the left ventricular myocardium in an experimental model of chronic heart failure.
Methods: Step I: We have developed a new model of chronic cardiac deficiency by local injection of snake cardiotoxin in the left ventricular wall of sheep (n=6). The cardiotoxin isolated from snake venom (3 mg/1.5 ml) was injected directly into the left ventricular myocardium through a left mini-thoracotomy. Compared to other models of myocardial injury, this technique is simple and mortality is extremely low, producing a severe and irreversible damage of cardiomyocytes and interstitial tissues (myocardial matrix). Control groups consisted of injection of cardiotoxin alone (3 sheep) and injection of cardiotoxin + culture medium (3 sheep). Three weeks after cardiotoxin injection, an irreversible transmural necrosis of the left ventricle was observed in all animals. Echocardiographic studies (Doppler tissue imaging and color kinesis) demonstrated a severe myocardial dysfunction.
Step II: Myoblasts taken from a skeletal muscle biopsy of animal limbs were cultured for 3 weeks. A selection procedure was performed to obtain a pure culture. Then, through a sternotomy, autologous myoblasts were introduced in the injured myocardium of sheep. A cell suspension of 2 x 10^7 cells diluted in 500 m l of Ham-F12 medium was injected. Echocardio-

graphic and histopathologic studies were performed at 2 months. **Results:** Following cardiotoxin injection LV wall motion decreased from 53.6+/-5.2 to 28.8+/-3.7 mm, p<0.05. Two months following myoblasts implantation, myocardial contractility significantly improves and ventricular remodeling partially reverses. Healthy autologous myoblasts implanted in the heart of sheep were observed in 75% of histological studies. **Conclusions:** Myoblast implantation could become a true minimally invasive surgical therapy for patients who suffer from heart failure unresponsive to pharmacological treatment. This technique of cell therapy could be associated with CABGs in ischemic myocardial dysfunction or performed as a single procedure in diffused ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathies. In these cases cell transplantation could be performed using a thoracoscopic approach.

2619

Diferencias del valor predictivo de fracción de eyección < 40%, en la mortalidad de pacientes con insuficiencia cardíaca según sexo y edad

Felipe A. Martínez, Beatriz A. Scarpari, Luis A. Guzmán, Marcelo M. Rusculleda, Alberto J. Lorenzatti, José. L. Serra, Sergio R. Tamiozzo, Roberto V. Bastianelli
Fundación Rusculleda. Córdoba. Argentina

Introducción: La fracción de eyección (FE) sigue siendo un importante predictor de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). El objetivo de este trabajo fue analizar las diferencias en dicho valor predictivo cuando FE<40% de acuerdo al sexo y edad tomando como límite los 70 años.
Material y Métodos: Se analizaron 273 pt, 188 (68.8%) masculinos (M) y 84 (31.1%) femeninos (F), con una edad media de 65.5 años, clase funcional II-IV (NYHA) y FE<40% por Eco 2D o radiocardiograma. Se dividió a los ptes en FE: 0-29% y 30-40%, edad: > 70 , <70 y sexo F y M. Se realizó seguimiento clínico a 18 meses por el mismo grupo de investigadores
Resultados:

FE	>70		<70	
0-29%	19% (8/42)		11.7% (6/51)	
30-40%	7.2% (8/111)		2.56% (2/78)	
	Masc	Fem	Masc	Fem
0-29%	*1.8%	20%	**13.5 %	7.14%
30-40%	7.04%	7.5%	3.44%	0%

* p<0.05 ** p=ns

Conclusiones: en pacientes con IC el valor predictivo de la FE en la mortalidad se mantiene después de los 70 años y es particularmente importante en sexo femenino, cuando la FE es menor a 30%.

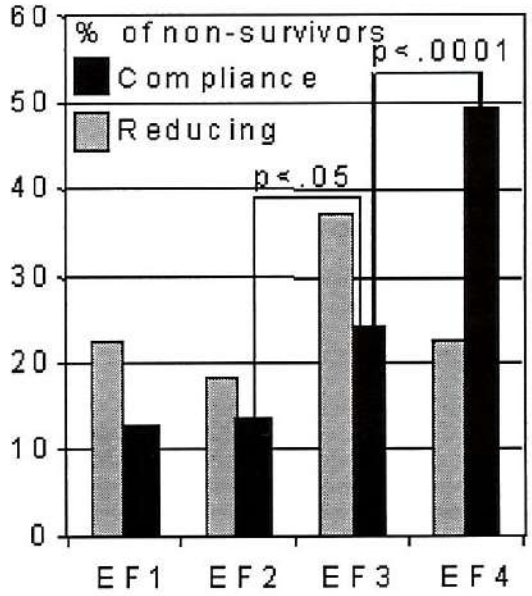
2405

Drug-intake influences the mortality in patients with congestive heart failure dependent on the severity of patient's illness

Frantz Eckart, Regitz-Zagrosek Vera, Ellmer Axel, Methling Susanne, Pfautsch Peter,
Fleck Eckart
Medical Clinic, Cardiology, Charité, Campus Virchow Clinic, Humboldt University and German Heart Institute. Berlin, Germany

Objectives: We examined whether adherence to therapeutic prescription reduces mortality in patients with congestive heart failure.

Methods: Therefore we evaluated the outcome in all patients (n=1.193) of this hospital (1.1.1994-31.12.1996) with left-ventricular ejection fraction <= 45% (Ø age 20.1 10 yrs, 84,5% ‹, 84,6% with coronary heart disease, 15,4% with cardiomyopathy). Patients were stratified along quartiles of ejection fraction (EF1:>= 42%, EF2:>= 38%, EF3>= 32%, EF4:<32%). All repeat hospitalizations, outpatient visits, and a questonnaire were analyzed to obtain a follow-up of 20,1 ± 15 (range 0-54) months. 15,8% of patients were lost at follow-up; portions of lost patients did not differ significantly in EF-quartiles (range14,6%-16,4%, n.s.).
Results: Mortality at follow-up was 17,2 % (in EF1-EF4 11,6%, 10,3%, 19,2%, 26,8%, resp., p<0.01). Adherence to prescription was qualified as «compliance» (if a patient took in drugs as prescribed, additional substances or exchanged single substance-classes) in 69,8% and as «reducing» (reduction of the number of prescribed substance-classes) in 30,2% of patients, resp.. Deceased patients had been «compliant» in 77,9% of cases, and had «reduced» in 22,1% of cases; Survivors were «compliant» in 68,7% and had «reduced» in 31,3% of cases, resp.. As depicted in the graph, only in the «compliance»-group a steep mortality increase towards low ejection fraction quartiles was found; «reducing» patients suffered from increased mortality even in high ejection fraction quartiles.



Conclusion: In patients with congestive heart failure adherence to prescription helps to obtain the treatment effect, not do die in early and mild stages of the disease.

2410

Correlación entre el electrocardiograma y la anatomía patológica en pacientes con bloqueo completo de rama izquierda e insuficiencia cardíaca

Crudo Norma, Piombo Alfredo, Parisi Coloma, Romeo Ligia, Ramos Alberto
División Cardiología y Anatomía Patológica Hospital del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires Cosme Argerich Buenos Aires. República Argentina

Introducción: El bloqueo de rama izquierda (BRI) se asocia a un aumento significativo de la mortalidad independientemente de la cardiopatía de base subyacente.
Objetivos: En un grupo de pacientes (ps) fallecidos por insuficiencia cardíaca, a) establecer las lesiones anatómicas que diferencian a los portadores de BRI de aquellos sin este trastorno de conducción; b) determinar los signos diagnósticos

de IAM en los ps con BRI y c) correlacionar los desvíos del eje eléctrico en el BRI con la ubicación y extensión del daño miocárdico.
Material y Métodos: se estudiaron 41 ps fallecidos en el hospital con signos clínicos de insuficiencia cardíaca III-IV, de los cuales 26 presentaban BRI no transitorio (grupo I) y 15 no evidenciaban trastornos de conducción (grupo II). Entre los dos grupos se compararon 16 variables clínicas y anatómicas y en los pacientes del grupo I se correlacionaron el eje eléctrico (EE) del QRS y 12 criterios electrocardiográficos con los hallazgos de la anatomía patológica.
Resultados: los ps del grupo I presentaron con respecto a los del grupo II: 1.- Mayor peso del corazón. 2.- Mayor deterioro de la función ventricular izquierda. 3.- Mayor prevalencia de miocardiopatía dilatada idiopática. 4.- Engrosamiento generalizado de los vasos intramiocárdicos. Entre los ps con EE > 120° y < 45° no se observaron diferencias significativas en el peso del corazón y en la extensión y localización de las lesiones ventriculares. En el ECG, solamente las alteraciones primarias de la repolarización (ST-T) evidenciaron alta sensibilidad (73%) y especificidad (100%) para diagnosticar IAM en presencia de BRI.
Conclusiones: los ps con BRI e insuficiencia cardíaca presentaron: 1.- Daño ventricular generalizado sin lesiones específicas que justifiquen el desvío del EE. 2.- Excepto por las alteraciones primarias del ST-T, los criterios electrocardiográficos mostraron baja capacidad para diagnosticar IAM. 3.- Engrosamiento difuso de los vasos intramiocárdicos con reducción importante de la luz vascular.

2428

Losartan vs. Delapril In patients with left ventricular disfunction

Biadi Ombretta, Musumeci Giuseppe, Gigli Nicoletta, Dell'Anna Rita, Papi Laura, Mariotti Rita, Mariani Mario.
CardioToracic Department. University of Pisa. Pisa, Ital

Purpose: To evaluate clinical effects of Losartan vs. Delapril related to systo-diastolic variations of left ventricle and NYHA classification.
Methods: 28 pts. (19 M, 9F, mean age 58.6 yrs, range 35-71) with left ventricular disfunction from different ethiologies. Pts. underwent clinical examination, blood tests, ECG, ECHO. The pts., who were not under ACE-I therapy, were divided in two groups: 15 pts (10M, 5F, mean age 59.5 yrs.) were treated with Losartan (25-50 mg daily), 13 pts (9M, 4F, mean age 57.8 yrs) were treated with Delapril (15-30 mg daily). All the patients underwent the same run-in tests after 6 and 12 months.

Results:

	basal		6		12 months	
	L	D	L	D	L	D
NYHA	3.2	3.2	2.1**	2.6°	1.7**	2.1°
EF%	26.5	25.8	34.3**	26.2°	38.5**	34.0°
ESS	253.4	254	247.1*	250°	232.9*	242°
VPE	0.79	0.63	0.80	0.65	0.76	0.70
VPA	0.54	0.42	0.75*	0.47	0.77	0.48
TdE	157	160	178*	163	189*	164
IVRT	106	110	212*	113	225*	125

L: * p< .05; ** p< .005 D: ° p<.05; °° p< .005

Not statistically significant variations on mortality have been observed in the two groups (1 sudden death in both and 1 cardiogenic shock in D group).
Conclusions: The L showed an improvement in NYHA class and contractility indices more than D; moretheless only in the L group we observed enhancement in diastolic function.

2530

Plasma atrial natriuretic peptide (ANP) fragments proANP(1-30) proANP(31-67) measurements in heart chronic failure

Cappellin Enrico (1), Meneghetti Martina (1), Lancerin Federica (1), Gatti Rosalba (1), Woloszczuk Wolfgang (3), Teso Enrico (2), Maragno Ildebrando (2), De Palo Elio Franco (1)
(1) Dept of Medical Diagnostic Sciences and Spec. Ter. Clin. Bioch. Section, Ex Ist. Semeiotica Medica Univ. of Padua, Padova, Italy
(2) Cardiology Division, Univ. of Padua, Italy.
(3) Ludwig Boltzmann Inst. of Experimental Endocrinology. Univ. of Vienna, Austria

Introduction: ProANP(1-30) (NtANP) and proANP(31-67) (mdANP) are circulating fragments of ANP(1-126). NtANP increment in patients with left-ventricular systolic dysfunction, and in chronic heart failure (CHF) subjects has been observed.
Objectives: The mdANP and NtANP in CHF subjects in relation with BNP and the traditional medical parameters, used to follow up the left-ventricular systolic function, were studied.
Material and Methods: 16 CHF patients (age 51.87 ± 13.69 years) and 16 healthy subjects age matched (50.80 ± 5.9 years) were enrolled.

After overnight fasting plasma EDTA was stored at -80°C until assay. NtANP and mdANP enzyme-immuno assays utilised two specific immunoaffinity purified sheep antibodies against NtANP and mdANP respectively. The biotinylated analogues, the peroxidase streptavidin reaction and the TMB colour detection at 450 nm was employed. The crossreactivity of both fragments with C-terminal ANP(99-126) was <1%. The sensitivities were respectively 2.4 and 10 pmol/L. BNP assay was carried out using an IRMA commercial kit (reference value <3.5 pmol/L). Echocardiographic traditional parameters were studied. Mean ± SD are given and the Student's t-test was used.

Results: Both mdANP and NtANP were higher in CHF patients (1436.60 ± 1153.13 and 2304.88 ± 1531.92 pmol/L) than in healthy subjects (432. C20 ± 262.19, p<0.0001 and 288.49 ± 87.43 pmol/L, p <0.001). BNP in CHF patients was 27.97 ± 34.85 pmol/L.Both mdANP and NtANP demonstrated positive correlations: mdANP and NtANP with BNP p<0.0001, with Left Atrial Endsystolic Volume p<0.05. BNP correlated with Left Ventricular mass p<0.03. Conclusion: In conclusion plasma NtANP and mdANP analysis are useful laboratory markers in CHF patients investigation and follow up.

2747

Prognostic stratification of patients with congestive heart failure by cardiopulmonary exercise testing

Philippe Sellier, Marie Christine Iliou, Laurent Prunier, Jean Claude Verdier, Olivier Charon, Pierre Corona, Petr Kolar
Hôpital Broussais, 96 Rue Didot, Paris, France

Background: prognostic value of peak VO_2 has been demonstrated in patients (pts) with congestive heart failure (CHF). However, cut-off values are debated. Other variables may be useful to improve the detection of high risk pts.
Objective: to determine the prognostic value of other variables measured during exercise testing in pts with CHF.
Methods: 124 patients (115 male, mean age : 56.5 ± 12 years) with a history of CHF and depressed left ventricular function (radionuclide LV ejection fraction, LVEF < 0.45) underwent a symptom limited cardiopulmonary exercise test on a bicycle. Measured variables were peak VO_2, anaerobic threshold (AT) , % of predicted peak VO_2 (%PPVO_2) and indexed peak oxygen pulse (IPOP). The main criteria was total mortality. Survival was determined by mailing questionnaires to all the patients, with a minimum of 6 months of follow-up.
Results: During the follow-up (mean : 22 ± 13 months), 16 pa-

tients died and 4 were lost to follow-up. Exercise variables at inclusion were as follows:

Variables	Surviving	Non-surviving	p value
Exercise duration (min)	6.62 ± 2.9	4.96 ± 2.05	0.03
Peak VO_2 (ml/kg per min)	19.21 ± 6.35	15.25 ± 3.35	0.016
A T (ml/kg per min)	13.65 ± 4.78	11.82 ± 3.11	NS
% $PPVO_2$	70 ± 21	56 ± 12	0.007
IPOP (ml/kg per beat)	0.147 ± 0.04	0.118 ± 0.02	0.012

The prognosis was significantly different (p = 0.004) between pts below or under the cut-off value of 0.65 for %$PPVO_2$.
Conclusions: Cardiopulmonary exercise variables, especially %$PPVO_2$ are useful to stratify the prognosis of patients with CHF. A low exercise capacity is in favour of an increased risk of future death.

■ MIOCARDIOPATIAS

2592

Alcoholic dilated cardiomyopathy, Congestive heart failure and apoptosis

Héctor L. Balbarrey[1], Juan C. Picena[2] and Edgardo E. Guibert[3]
[1]Centro Médico IPAM
[2]Cátedra de Anatomía y Fisiología Patológicas, Facultad de Ciencias Médicas, UNR
[3]Biología Molecular, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR. Rosario, Argentina

Background: Severe congestive heart failure (C.H.F.) is a multisystemic syndrome of multiple etiology, with sombre prognosis. The cellular mechanisms responsible for the progressive deterioration of myocardial function in heart failure remain unclear and might be due to apoptosis (programmed cell death).
Objectives: to carry out a retrospective revision of patients deceased 30 years ago at the Hospital del Centenario, Rosario City, with C.H.F. due to alcoholic dilated cardiomyopathy (ADCM) and the search for apoptosis.
Methods: Six out of 14 male patients (p.) with ADCM and C.H.F., functional classification NYHA x= 3.28 died. Necropsies of 5 p. were performed (age 39 ± 2 years). The follow up from the last hospitalization due to C.H.F. and death was x = 9.7 ± 2.1 months. The necropsies were studied under three aspects: a) revision and analysis of clinical data, b) revision of histopathological findings of sections obtained from paraffin-embedded tissues preserved in Anatomía y Fisiología Patológicas, U.N.R., y c) in situ detection of apoptosis by labelling of DNA strand breaks associated with apoptosis using fluorescein-dUTP and Transferase Terminal enzyme, and specific DNA stain with D.A.P.I., a fluorescent compound. Samples from three other patients without myocardial disease, were used as controls.
Results: the revision of clinical records confirms the original diagnosis. Detailed histopathologic observation revealed the presence of apoptotic bodies, confirmed by specific reactions that detect fractured DNA.
Conclusions: the new methodology available, useful in spite of the elapsed time (30 years), allows us to deduct that in ADCM with C.H.F., apoptosis is present and could contribute to progressive deterioration and death of these patients.

2780

Caracterización morfológica de la miocardiopatía hipertrófica mediante tomogammagrafía de perfusión

Romero-Farina Guillermo, Candell-Riera Jaime, Pereztol Osvaldo, Galve Enrique, Palet Jordi, Aguadé Santiago, Castell Joan, Ortega Domingo, Soler Soler Jordi
Hospital General Universitari Vall D'hebron. Barcelona, España

Introducción y Objetivos. Aunque la ecocardiografía bidimensional es una técnica fundamental para el diagnóstico de la miocardiopatía hipertrófica (MH) sólo entre un 49% y 65% de casos permite obtener una valoración del grosor de todos los segmentos del ventrículo izquierdo (VI). Valorar las posibilidades de la tomogammagrafía miocárdica (SPET) en la caracterización morfológica de la MH.
Material y Métodos. Se han estudiado las tomogammagrafías miocárdicas (^{99m}Tc-Tetrofosmina en reposo de 70 pacientes (55 +/- 13 años; 30 mujeres) diagnosticados de MH por ecocardiograma-Doppler (30 obstructivos) comparándolas con las de un grupo control compuesto por 20 individuos normales (45.9 +/- 10 años; 6 mujeres). El ventrículo izquierdo fue dividido en 4 regiones: septal, anterior, lateral e inferior, valorándose los índices del grosor parietal en el centro de estas regiones, a nivel apical y medial del VI. Del análisis de las curvas ROC se determinó la óptima desviación estándar del grosor de cada región, para poder valorar los segmentos hipertróficos.
Resultados y Discusión.

a

	Grupo Control		MH		P
	Apical/m^2	Medial/m^2	Apical/m^2	Medial/m^2	
Septal	1.44 ± 0.14	1.27 ± 0.14	1.96 ± 0.5	1.88 ± 0.5	< 0.5
Anterior	1.46 ± 0.16	1.10 ± 0.16	1.92 ± 0.44	1.84 ± 0.34	< 0.5
Lateral	1.51 ± 0.18	1.49 ± 0.21	1.82 ± 0.38	1.82 ± 0.34	< 0.5
Inferior	1.23 ± 0.26	1.21 ± 0.27	1.62 ± 0.47	1.66 ± 0.43	< 0.5

El porcentaje de regiones hipertróficas fueron las siguientes:

b

	Septal	Anterior	Lateral	Inferior
Apical	53 (75%)	48 (68%)	43 (61%)	19 (27%)
Basal	49 (70%)	35 (50%)	43 (61%)	28 (40%)

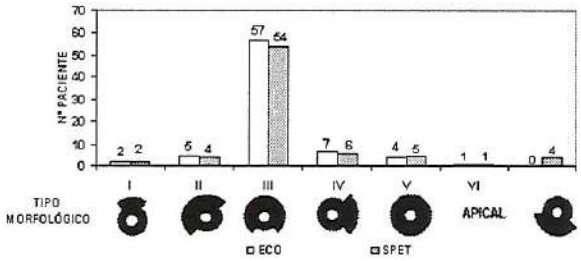
La combinación de segmentos hipertróficos permitió definir hasta 10 tipos morfológicos diferentes de MH a nivel apical y 13 a nivel medial.
Conclusiones. El SPET permite cuantificar el grosor miocárdico y clasificar morfológicamente la miocardiopatía hipertrófica en todos los casos.

2779

Clasificación morfológica de la miocardiopatía hipertrófica mediante tomogammagrafía miocárdica

Romero-Farina Guillermo, Candell-Riera Jaime, Pereztol Osvaldo, Galve Enrique, Palet Jordi, Aguadé Santiago, Castell Joan, Ortega Domingo, Soler Soler Jordi
Hospital General Universitari Vall D'hebron. Barcelona, España

Introducción y Objetivos. Desde el punto de vista ecocardiográfico se han descrito 6 tipos morfológicos de miocardiopatía hipertrófica (MH) (Candell Riera et al. Rev Esp Cardiol 1986;39:358). El propósito de este trabajo es comparar los diferentes tipos morfológicos hallados en la tomogammagrafía miocárdica con los del ecocardiograma.
Material y Métodos. Se analizaron 76 pacientes de forma consecutiva (53+/-13 años de edad; 30 mujeres) diagnosticados de MH por eco-Doppler a los que se les practicó una tomogammagrafía miocárdica esfuerzo-reposo con compuestos tecneciados (16 con MIBI y 60 con tetrofosmina). Se evaluaron las imágenes de reposo del eje desde el ápex hasta la base, comparándolas con las de la proyección paraesternal transversal (a nivel de músculos papilares) del eco.
Resultados y Discusión. La clasificación de la MH por SPET en los 6 tipos morfológicos descritos por eco se muestra en la siguiente figura. Por SPET se observó un tipo de hipertrofia localizada en la región septal e inferior (S.I.) que por eco fue clasificada como tipo III.



Conclusiones. El SPET permite clasificar todos los pacientes con MH, pero existen ligeras discrepancias con el ecocardiograma, sobre todo en los tipos II y III. Además, con el SPET se identificó un tipo de hipertrofia de predominio septal e inferior no valorado como tal por el ecocardiograma.

2777

Diagnóstico de enfermedad coronaria mediante tomogammagrafía miocárdica de esfuerzo en pacientes con miocardiopatía hipertrófica y angina

Romero-Farina Guillermo, Candell-Riera Jaime,
Pereztol Osvaldo, Galve Enrique, Palet Jordi, Aguadé Santiago,
CastellJoan, Ortega Domingo, Soler Soler Jordi
Hospital General Universitari Vall d'Hebron. Barcelona, España

Introducción y Objetivos. En la miocardiopatía hipertrófica (MH) se han descrito falsos positivos y falsos negativos en la tomogammagrafía miocárdica de perfusión (SPET). El motivo de este estudio ha sido valorar la eficacia diagnóstica de esta prueba en pacientes con MH y angina.
Material y Métodos. Se han analizado los resultados del SPET en una serie de 30 pacientes (56.9 ± 11.9 años de edad, 8 mujeres y 16 con obstrucción dinámica intraventricular) con MH y angina en los que, por criterios clínicos, se había indicado una coronariografía. Estos enfermos provenían de una serie de 101 pacientes con MH estudiados consecutivamente con SPET miocárdico de esfuerzo en el gabinete de cardiología nuclear. A todos los pacientes se les practicó una tomogammagrafía miocárdica de esfuerzo con compuestos tecneciados (8 con MIBI y 22 con Tetrofosmina) y protocolo corto (primero esfuerzo).
Resultados y Discusión. La distribución de los defectos fijos (DF) y de los defectos reversibles (DR) en los pacientes con y sin coronariografía fue la siguiente:

a

PACIENTES	DF	DR
71 Sin Coro	10 (14%)	16 (22%)
30 Con Coro	5 (16%)	5 (16%)

Sólo 8 (26%) de los 30 pacientes con coronariografía tenían enfermedad coronaria significativa (estenosis >50%). Considerando únicamente como positivos los DR, los resultados en los pacientes con coronariografía fueron los siguientes:

b

	SPET +	SPET -
CORO +	3	5
CORO -	3	19

Así pues, la especificidad fue del (86%) pero con un alto porcentaje de falsos negativos (3/8, sensibilidad 38%). En 4 de los 5 pacientes falsos negativos el territorio de la arteria se vinculaba con la región hipertrófica más severa: dos falso negativos de la DA tenían hipertrofia septal-anterior y los falsos negativos de la CD y la Cx tenían hipertrofia infero-lateral.
Conclusiones. La especificidad del SPET en los pacientes con MH es alta pero la sensibilidad es baja. El mayor porcentaje de falsos negativos se da en las regiones con mayor grado de hipertrofia.

2810

Dispersión del QT en la miocardiopatía dilatada hipertensiva

Ludueña S, Sayago C, Avila E
ITEC. Tucumán

La dispersión del QT ha sido propuesta como marcador de alteraciones de la repolarización, por lo que surge como objetivos de este trabajo determinar la incidencia del QTc largo, la dispersión del mismo en este grupo poblacional y su relación con la fracción de eyección y muerte a los 6 meses.
Material y Métodos: pacientes que ingresaron a una unidad coronaria desde enero a junio de 1998, se realizaron ECG de ingreso, se determinan los valores en estudio, se determina el QT con la formula de Bazzet, se define el QT largo como> 440 mseg., dispersión del QT: <60 mseg normal, de 60 a 99 mseg moderado y >100 mseg significativo.
Resultados: se estudiaron 37 pacientes, 20 varones 54% y 17 mujeres el 46%. 4 pacientes presentaron el QTc > 440 mseg (10.82%), 33 pacientes con QTc> 440 mseg (89,18%) 5 pacientes con dispersión normal (13,5%), moderada 20 (54,05%), significativa 12 (32,4%), 11 pacientes murieron en el seguimiento 90.9% con una dispersión de >100 mseg y el 9,09% con <100 mseg. La FE de <30% el 50% presentaba el D QT>100 mseg y el 42,8% con un DQT<100 mseg presentaron una FE de > 30% el 21,7% con DQT>100 mseg, y 60,8% con DQT <100 mseg.
Conclusiones: Hubo una incidencia significativa de QT y QTc largo en este grupo poblacional (84,18%). Predominó la dispersión moderada: 54,05% y significativa 32,4%. Los pacientes muertos el 90,9% tuvieron dispersión significativa. Hubo correlación entre la FE y la dispersión del QT>100.

2554

Marcapasos DDD en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Galizio Néstor, González José, Favaloro Mariano,
Fernández Mario, Torino Augusto, Valero Elina, Pesce Ricardo
PI.C.Y.C.C. Fundacion Favaloro. Buenos Aires. Argentina

Objetivo: Evaluar, en un estudio doble ciego prospectivo, los efectos agudos y crónicos, a los 3 meses (3M) y a más de 1 año (>1Año) de seguimiento, de la estimulación bicameral en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MHO) severamente sintomáticos, refractarios a drogas.
Método: Entre 1993 y 1998, de 36 pacientes con MHO, 13 pacientes, 8 mujeres, de 4 a 82 años (media: 54±25 años) fueron evaluados mediante estimulación bicameral (DDD).*a) Evaluación Aguda*: Los pacientes fueron sometidos a Eco-Doppler o Cateterismo cardíaco para determinar la respuesta aguda a la estimulación bicameral con distintos intervalos AV. El intervalo AV óptimo (IAVO) fue definido como el intervalo más largo que redujo el gradiente del tracto de salida de VI (GTSVI) en reposo (R) y con maniobra de Valsalva (MV) sin signos de deterioro hemodinámico. b) Evaluación Crónica: Se evaluaron: síntomas, clase funcional y GTSVI a 3M y síntomas, clase funcional y parámetros ecocardiográficos a >1 año (media: 23 ±13 meses) de seguimiento.
Resultados: a) Evaluación Aguda: El IAVO fue de x: 99.6±14 ms.

1

	Basal (B)	DDD	p	% Reduccion
GTSVI (R) (mmHg)	71 ± 22	59 ± 20	0.03	20%
GTSVI (MV) (mmHg)	96 ± 29	76 ± 27	0.0001	23%

Evaluación Crónica: La clase funcional (NYHA) mejoró de 3.2±0.6 en Basal a 1.5±0.5 a 3 M (p=0.0001) y a 1.1±0.1 (p=0.0001) a >1 año.

2

	B	3M (mmg)	>1Año	B vs 3M (p)	B vs >1Año (p)
GTSVI (R)	76 ± 20	38 ± 24	16 ± 20	0.001	0.001
GTSVI (MV)	101 ± 26	52 ± 20	15 ± 16	0.0001	0.0001

Después de 1 año, hubo una reducción del espesor septal (20.4±3.8 vs 17.3±4.4 mm, p=0.01), del espesor de la pared posterior (13.8±3.6 vs 10.7±1.7 mm, p=0.01) y del MAS (2.6±0.9 vs: 0.4±0.5, p=0.0001). Hubo una correlación directa entre los cambios del GTSVI entre la evaluación aguda y 3M (r: 0.82, p=0.002), entre la evaluación aguda y >1 año (r: 0.95, p=0.0001) y entre la reducción del GTSVI y la clase funcional (r: 0.70, p=0.03).
Conclusiones: La estimulación DDD con intervalo AV óptimo redujo la clase funcional y el GTSVI a 3 meses, con una mejoría adicional a más de 1 año de seguimiento. La estimulación a largo plazo redujo además el espesor parietal y el MAS.

2778

Miocardiopatía hipertrófica. Análisis de la perfusión y de la función ventricular mediante tomogammagrafía miocárdica y ventriculografía isotópica

Romero-Farina Guillermo, Candell-Riera Jaime, Pereztol Osvaldo, Galve Enrique, Palet Jordi, Aguadé Santiago, Castell Joan, Ortega Domingo, Soler Soler Jordi
Hospital General Universitari Vall D'hebron. Barcelona, España

Introducción y Objetivo. La miocardiopatía hipertrófica (MH) es una enfermedad bien caracterizada desde el punto de vista ecocardiográfico pero en la que los estudios isotópicos son escasos. El objetivo de este trabajo fue valorar la tomogammagrafía miocárdica de perfusión (SPET) y la ventriculografía isotópica (VQE) en la MH.
Material y Métodos. Se analizó una población de 101 pacientes (54.4 ± 15 años de edad; 50 mujeres) con MH diagnosticada por ecocardiografía-Doppler, de los cuales 55 (54.5%) tenían obstrucción dinámica (O). Todos de forma consecutiva fueron estudiados mediante SPET esfuerzo-reposo con compuestos tecneciados (18 con MIBI y 83 con tetrofosmina, protocolo de un solo día) y ventriculografía isotópica de equilibrio en reposo.
Resultados y Discusión.

a

		MHO	MH no O	P
VQE	FE (%)	71 ± 9	64 ± 9	<.05
	VTD (ml)	88 ± 21	94 ± 37	<.05
	VTS (ml)	25 ± 7	29 ± 9	NS
	Vmáx (cm/s)	2.7 ± 1	3 ± 0.7	NS
	Tvmáx (s)	284 ± 183	244 ± 135	NS
SPET	DF	9% (5p)	21% (10p)	<.05
	DR	20% (11p)	22% (10p)	NS

DF: defectos fijos, DR: defectos reversibles, FE: fracción de eyección, NS: no significativo, Tvmáx.: tiempo a Vmáx, VTD: volumen telediastólico, Vmáx.: Velocidad máxima de llenado, VTS: volumen telesistólico.
Al comparar los parámetros de la VQE de los ptes con DF con respecto al resto se obtuvieron los siguientes resultados:

b

	DF	Sin DF	P
FE (%)	60.5 ± 10	69 ±10.5	< .05
VTD (ml)	108.7 ± 33	83.7 ± 22	< .05
VTS (ml)	31.4 ± 12.5	25.9 ± 7	< .05
Vmáx (cm/s)	2.7 ± 0.7	3 ± 0.8	NS
Tvmáx (s)	329.5 ± 189.5	235 ± 144.4	< .05

Conclusiones. En las MH no obstructivas se observa una tendencia a valores de FE más baja que en las obstructivas. Ello podría relacionarse con la mayor proporción de defectos fijos que se observa en estos pacientes.

2741

Acute myocarditis: retrospective analysis in 28 patients

Dallo Matías, Lema Luis, Zelaya Félix, Pacheco Guillermo, Sambuelli Rubén, Conci Eduardo, Serra César
Instituto Modelo de Cardiología. FUCCADIM. Universidad Católica de Córdoba. Córdoba. Argentina

Introduction:
Myocarditis is an acute or chronic disease, focal or diffuse, of the cardiac muscle. Although multiple causes of myocarditis are recognised (infectious, toxic-metabolic, autoimmune, etc.), the most frequent ethiological agent is a viral infection. The cardiotropic viruses most frequently implied are entero virus Coxachie B and Echo, adenovirus, influenza virus, Epstein Barr, hepatitis C and the human immuno deficiency virus (HIV).
The anatomopathologic evidence is confirmed by the presence of focal or diffuse lesions in the tissues involved, obtained by Endomyocardical Biopsy (EMB) using the Dallas criteria:
A - Active Myocarditis: presence of inflammatory infiltrates associated to cellular necrosis (fig 1)
B - Borderline Myocarditis: presence of inflammatory infiltrates without proved necrosis.
C - Absence of myocarditis: without evidence of infiltrates or cellular necrosis.

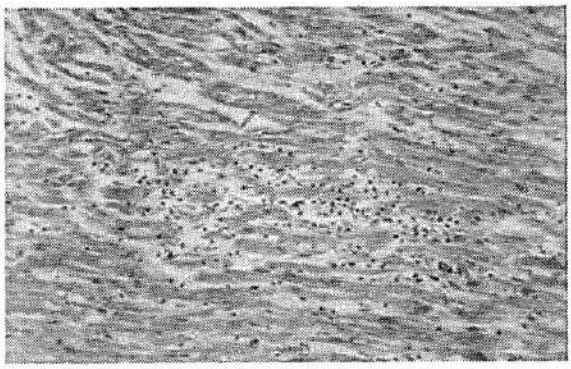


Fig 1: Acute Myocarditis: Presence of inflammatory infiltrates associated to cellular necrosis

2600

Miocarditis por radiación. Evaluación clínica, eléctrica y sonográfica

Gavilanes Hernández Reinaldo, Torres Ruiz Daniel, Estévez Aparicio Eric, Morales Jiménez Leticia, Catañeda Casarvilla Luis
Hospital Universitario "Celestino Hernández". Santa Clara, Villa Clara, Cuba

Introducción: Con el tratamiento por radiación en enfermedades oncológicas, se ha demostrado lesión cardíaca clínicamente manifiesta en alrededor del 5% de los pacientes que reciben 4000 rads o más. Esto se manifiesta en forma de lesión pericárdica, miocárdica o endocárdica, siendo muy frecuente la presencia de miocarditis aguda con todo su cortejo sintomático.
Objetivos: Determinar la presencia de miocarditis en estos pacientes, así como los principales signos clínicos y EKG.
Material y métodos: Se estudiaron 26 pacientes con neoplasias de diferente localización, realizándose una evaluación clínica, eléctrica y sonográfica del corazón.

Resultados: Se observaron cambios EKG clásicos de miocarditis en el 69% (p <0,05) de la serie y el ecocardiograma fue diagnóstico en el 100% (p <0,01). Los trastornos de la conducción y del ritmo cardíaco se observaron en el 58%, la insuficiencia cardíaca clínica en el 43% y subclínica en el 22%. Se apreció dilatación ventricular izquierda por Eco en el 16% y FEVI disminuida en el 51% de los casos.
Discusión: La miocarditis es una de las principales complicaciones observadas luego del tratamiento con radiación en enfermedades oncológicas, y cuyo diagnóstico se realiza por el examen clínico, el EKG y la ultrasonografía cardíaca.
Conclusiones: Resultó importante en nuestro estudio, la incidencia de trastornos de la conducción y del ritmo, así como la insuficiencia cardíaca clínica.

■ VALVULOPATIAS

2445
ATS Open pivot bileaflet prosthesis for aortic valve replacement
Barchetti Marco, Cerioli Giancarla, Cocconcelli Flavio, Asgharnejad Fahim Nasser, Golinelli Marco, Parravicini Roberto
SALUS Clinic. Via U. Levi 7, Reggio Emila; University of Modena Medical School, Modena, Italy

We report our experience with the new bileaflet prosthesis ATS Medical (ATS Medical Inc., Minneapolis) in small aortic valve size , with respect to the AP series particularly studied for the small diameters (sizes n° 18,20,22). We prospectively studied 93 consecutive patients who implanted a small ATS aortic valve (n°<23 mm.), aged 45-80 years (mean 68 yrs). Transvalvular gradients were determined by transthoracic echocardiography. Patients were followed for 24 to 60 months. We had one (1.07%) hospital death non valve-related. There were no thromboembolic events, no valve-related complications and no deaths at follow-up. Echocardiographic data revealed excellent hemodynamic in all cases, with low transvalvular pressure gradients and absence of significant regurgitation. In particular, hemodynamic results were excellent in the AP series n° 18,20,22 with mean transvalvular gradients absolutely acceptable ranging from 21 mmHg in the n° 18 size to 15 mmHg in the n° 22 We conclude that ATS bileaflet valve has excellent hemodynamic characteristics, in particular the AP series, and good safety respect to late complications with a target therapeutic INR of 2.0 to 2.5.

2438
Cardiac rotation and relaxation in patients with aortic valve stenosis
Eike Nagel, MD., Matthias Stuber, PhD., Barbara Burkhard, MD., Stefan E. Fischer, PhD., Markus B. Scheidegger, PhD., Peter Boesiger, PhD., Otto M. Hess, MD.
Cardiology, University Hospital Zurich and Institute of Biomedical Engineering and Medical Informatics, University and Federal Institute of Technology. Zurich, Switzerland

Background: Diastolic dysfunction with delayed relaxation and abnormal passive elastic properties has been described in patients with severe pressure overload hypertrophy. The purpose of this study was to evaluate the time course of rotational motion of the left ventricle in patients with aortic valve stenosis using myocardial tagging.
Methods: Myocardial tagging is a non-invasive method based on magnetic resonance which makes it possible to label («tag») specific myocardial regions. From the motion of the tags cardiac rotation, radial displacement and translational motion can be determined. In 12 controls and 13 patients with severe aortic valve stenosis systolic and diastolic wall motion was assessed in an apical and basal short axis plane.
Results: The normal left ventricle performs a systolic wringing motion around the ventricular long axis with a clockwise rotation at the base (-4.4±1.6°) and a counterclockwise rotation at the apex (+6.8±2.5°) when viewed from the apex. During early diastole an untwisting motion can be observed which precedes diastolic filling. In patients with aortic valve stenosis systolic rotation is reduced at the base (-2.4±2.0°; p<0.01) but increased at the apex (+12.0±6.0°; p<0.05). Diastolic untwisting is delayed and prolonged with a decrease in normalized rotation velocity (-6.9±1.1 sec-1) when compared to controls (-10.7±2.2 sec-1; p<0.001). Maximal systolic torsion is 8.0±2.1° in controls and 14.1±6.4° (p<0.01) in patients with aortic valve stenosis.
Conclusions: Left ventricular pressure overload hypertrophy is associated with a reduction in basal and an increase in apical rotation resulting in an increased torsion of the ventricle. Diastolic untwisting is delayed and prolonged. This may explain the occurrence of diastolic dysfunction in patients with severe pressure overload hypertrophy.

2450
Comparación entre el grado de regurgitación mitral detectada por ventriculografía nuclear y por ecocardiograma Doppler
Peix Amalia, Ponce Felizardo, López Adlin, Prohías Juan, Abreu José, Barrera José, Cárdenas R, Maltas Ana Ma
Instituto de Cardiología y Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba

El diagnóstico de la insuficiencia mitral se basa en los datos del examen físico; pero el momento óptimo para la intervención quirúrgica continúa siendo motivo de controversia. Se acepta que la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) es un mal indicador de función ventricular en estos pacientes y que valores en los límites inferiores de la normalidad representan importantes alteraciones de la función contráctil. La valoración evolutiva del comportamiento de los volúmenes telediastólico (VTD) y telesistólico (VTS), así como de la fracción de regurgitación (FR) puede ayudar a precisar el tiempo adecuado para la cirugía.
La FR está directamente relacionada con la severidad de la insuficiencia valvular. El grado de severidad de una lesión regurgitante se mide habitualmente en forma cualitativa a través de la ventriculografía de contraste, o cuantitativamente mediante el cálculo de la FR durante el cateterismo cardíaco. Actualmente, el ecocardiograma Doppler con mapeo a color incluido, permite también calcular la severidad de la regurgitación y la FR.
La evaluación de la regurgitación valvular del lado izquierdo por ventriculografía nuclear (VN) se basa en la relación de conteos entre las regiones de interés delimitadas sobre los ventrículos izquierdo y derecho en la imagen paramétrica del volumen sistólico (VS) o en otra equivalente, ya que, en ausencia de regurgitaciones o cortocircuitos, el VS de ambos ventrículos tiene que ser igual. Si existe una regurgitación valvular izquierda, el VS del ventrículo izquierdo será superior al del ventrículo derecho (VD) y la relación entre ambos volúmenes será proporcional a la regurgitación. La principal limitación de este método es la superposición de estructuras cardíacas, lo que puede mejorar con el análisis factorial de la VN, el que permite separar en imágenes las diferentes estructuras anatómicas de acuerdo con su comportamiento dinámico, incluso cuando existe superposición espacial entre ellas.
Con la acción de un vasodilatador periférico que reduce la postcarga, la regurgitación mitral debe reducirse también. Esto puede lograrse con la administración de nisoldipina, un bloqueador de canales de calcio de segunda generación con acción vascular selectiva.

2409

Impact of tricuspid valve disease on the outcome of pregnancy in Egyptian females with mechanical valve prosthesis

Zeinab A. Ashour, M.Hassan Hussein,
Department of Cardiology and Department of Public Health
Faculty of Medicine, Cairo University. Cairo, Egypt

Background and Objective: The risk of pregnancy in patients with mechanical valve prosthesis has traditionally been attributed to the use of oral anticoagulants. The impact of residual hemodynamic Tricuspid valve disease (TVD) after corrective surgery has not been examined. Our aim was to determine the effect of TVD on fetal and maternal outcome of pregnancy in patients with mechanical valve prosthesis.
Methods: We examined the data of 101 pregnancies in 69 females with mechanical valve prosthesis. Their ages ranged from 19 to 45 years. Fourteen females with 21 pregnancies suffered from TVD severe enough to necessitate diuretic use (Alductone 100-150 mg daily and/or Frusemide 40 mg).
Results: In presence of TVD, fetal wastage rate was significantly higher (81% versus 34%, $p < 0.001$). This was due to spontaneous abortions (52%), premature delivery (38%) and intrauterine fetal death (10%). No maternal complications occurred in females suffering from TVD, except for bleeding in one patient. Atrial fibrillation, left ventricular enlargement and Warfarin use in the first trimester were not significant determinants of outcome of pregnancy in terms of fetal loss or maternal complications.
Conclusion: The presence of TVD adversely affects the fetal outcome of pregnancy in patients with mechanical valve prosthesis. Warfarin use did not show a significant impact. Fetal loss may be due to placental insufficiency because of systemic congestion or reduced placental blood flow induced by diuretic use.

2693

Percutaneous mitral valvuloplasty: predictors of suboptimal result and mitral regurgitation and comparison between double balloon and Inoue techniques

Wisner Jorge, Mendiz Oscar, Telayna Juan, Menéndez Marcelo, Valdivieso León, Londero Hugo
Departamento de Hemodinamia e Intervenciones por Cateterismo. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Fundación Favaloro Buenos Aires. Argentina

Objectives: to assess the clinical features of patients treated, who suffer Percutaneous Mitral Valvuloplasty (PMV), and to determine predictors of Suboptimal Result (SOR) (valvular area < 1.5 cm2 without major complications) and Mitral Regurgitation (MR) (severe MR or increase > 1+ regarding the basal situation).
Population: between 1992, and 1998, 134 patients were treated. The mean age was 44.8 ± 13 years, and an 85.1% were female.
Results: clinical success was obtained in 115 patients (84.3%), 12 (8.9%) had SOR, and 14 (10.4%) increased their MR in more than one degree (8 - 5.9% were severe). The incidence of Major Complications was 6.7%.

	SOR	P	Succes	p	MR
Age (years)	59 ± 18	.0001	43 ± 12	ns	43 ± 11
Female Sex (%0	92	ns	83	ns	93
Functional Class III-IV (%)	67	ns	54	.08	29
Atrial Fibrillation (%)	50	.02	22	ns	29
Commissurotomy	25	.07	7	ns	14
Wilkins Score	8.8 ± 1.7	.003	7.4 ± 1.5	ns	7.3 ± 0.8
Gradient (Doppler) (mmHg)	11 ± 6	.01	16 ± 7	ns	17 ± 6
Valve Area (Doppler) (cm^2)	0.8 ± 0.1	.004	1 ± 0.2	.05	0.86 ± 0.2
Hemodynamic Findings					
Gradient (mmHg)	15 ± 8	ns	17 ± 6	ns	18 ± 8
Valve Area (cm^2)	0.8 ± 0.2	.05	1 ± 0.3	ns	0.9 ± 0.2
Minute Output (L/min)	3.6 ± 0.7	.01	4.4 ± 1.1	ns	4.3 ± 1.2

The Multivariate Analysis (Linear Regression) showed that age ($p < 0.005$), and the Wilkins score ($p < 0.02$) were independent predictors of SOR, being unable to identify any for development of MR.
Conclusion: the patients with SOR are characterized by a Mitral Stenosis of greater severity and evolution time. The Wilkins Score was predictive for this type of result. Predictors for development of MR were not found among the factors analyzed.

2679

Perfuração do folheto anterior da valva mitral por endocardite infecciosa da valva aórtica

Valente Jamil Mattar, Ramos Neto Aristiliano,
Simão Antônio Felipe
Instituto de Cardiologia de Santa Catarina, São José SC, Brasil

A valva aórtica anatomicamente está próxima à base do folheto anterior da valva mitral.

Nós relatamos um caso de endocardite infecciosa de valva aórtica em uma mulher de 22 anos de idade, portadora de doença valvar aórtica isolada previamente. O ecocardiograma transesofágico demonstrou a presença de vegetação na valva aórtica e comprometimento por contigüidade da base do folheto anterior mitral, levando à perfuração deste último, tendo a paciente que ser submetida a cirurgia de troca da valva aórtica e plastia mitral.

2808

Reparación quirúrgica de la válvula mitral

Tomasini M, Ficarra A, Giordano C, Milano S, García D, Moll F, Pendino
Serv. de Cirugía Torácica y Cardiovascular. Sanatorio Plaza - Hospital Italiano. Rosario, Santa Fe. Argentina

Se analizan los resultados alejados de 41 pacientes a quienes se les efectuó reparación quirúrgica de la válvula mitral. Veintitrés pacientes (56.09%) eran de sexo masculino y 18 (43.9%) de sexo femenino. La edad osciló entre 27 y 76 años con una media de 52.9+-12.16 años (DS). Preoperatoriamente 24 pacientes (58.53%) se hallaban en clase funcional III, 15 pacientes (36.5%) en clase funcional IV, y 2 pacientes (4.87%) en clase funcional II. Diecinueve pacientes fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos complementarios: Anuloplastia Tricuspídea 7 pacientes, Revascularización Miocárdica 6 pacientes, Reemplazo valvular Aórtico 2 pacientes, Reemplazo Valvular Aórtico + Anuloplastia Tricuspídea 1 paciente, Decalcificación Valvular Aórtica 1 paciente y Reparación Tricuspídea 3 pacientes. La mortalidad perioperatoria 2 pacientes, la mortalidad alejada 2 pacientes. El seguimiento fue de 1583.13 meses/paciente (131.93 años/pte) con un promedio de 45.43+-27.95 meses. De los pacientes que sobrevivieron al acto quirúrgico 28 (70.73%) se encuentran sin insuficiencia 10 (24.39%) insuficiencia leve y 1 (2.43%) insuficiencia moderada.

2737

Terapéutica fibrinolítica en la trombosis sobre válvula protésica cardíaca

Torres Ruiz Daniel, Estévez Aparicio Eric, Martínez Espinosa Carlos, Acosta Rodriguez José L, Morales Jimeránez Leticia
Hospital Universitario «Celestino Hernández» Santa Clara. Villa Clara. Cuba

Introducción: Con el advenimiento de la cirugía sobre las válvulas nativas cardíacas, ha surgido un nuevo problema que es la trombosis sobre la prótesis valvular, la cual según su curso espontáneo comporta una elevada letalidad superior a un 85% y

cuya solución hasta el momento ha sido el recambio o sustitución valvular y la trombectomía.
Material y métodos: Se le aplicó tratamiento con Estreptoquinasa Recombinante Cubana a tres pacientes ingresados en la UCI con el diagnóstico clínico y ecocardiográfico de prótesis valvular trombosada en posición mitral, según un protocolo nacional diseñado a tal efecto.
Resultados: En los tres casos tratados se logró en un plazo menor de 12 horas la disolución del trombo, evidenciado por mejoría clínica y radiológica del cuadro de disfunción ventricular izquierda con el que ingresaron, estabilidad hemodinámica, así como por la desaparición de la imagen de trombo asociada a la prótesis valvular demostrado a través de la ecocardiografía transesofágica.
Discusión: La imposibilidad de una cirugía de recambio valvular, asociado al elevado riesgo y costos que la misma implica, hace que el tratamiento con agentes con capacidad de lisar los trombos, pueda ser considerado de primera línea en el manejo de esta contingencia, lo cual no contraindica el proceder quirúrgico de ser necesario posteriormente.
Conclusiones: El tratamiento con Estreptoquinasa Recombinante Cubana en la trombosis sobre válvula protésica es una alternativa de gran utilidad al tratamiento quirúrgico, con excelentes resultados y escasos riesgos.

2630
The 19 mm aortic valve prosthesis: does size really matter?
Banerjee A, Mathew S, Gupta V, Akhter M, Panwar S, Sharma U
Department of Cardiothoracic Surgery, Govind Ballabh Pant Hospital, New Delhi, India

Eight-hundred and forty-eight aortic valve prostheses were implanted over a 10-year-period starting June 1989, either alone or combined with mitral valve repair/replacement and other procedures. 19 mm prostheses (Bjork-Shiley, Omniscience, Ultracor, Sorin, St Vincents, Carbomedics and St Jude Medical) comprised 132 (15.6%) of the valves used. The majority (72.7%) of patients belonged to the 3rd and 4th decades. Four patients operated upon within the last three months have been excluded from the study for want of adequate follow-up. There were two hospital deaths and three late deaths due to causes unrelated to the size of the prosthesis. Seventeen patients were lost to follow-up. The remaining 106 patients were followed up for periods ranging between 10 years and 4 months. The follow-up protocol comprised clinical, radiological and echocardiographic evaluation just before discharge from hospital, at 3,6 and 12 months and subsequently annually, at the patients' convenience. All the patients acknowledged subjective improvement by at least two NYHA functional classes within 6 months. All relevant echocardiographic parameters were assessed for objective evaluation of the cardiac status. The findings matched the clinical improvement in all cases. The resting peak gradient across the prostheses was 38.2 + 12.9 mm Hg. Overall, the outcome appears to be at variance with the global apprehension regarding the functional results following implantation of 19 mm prostheses. We attribute this to the relatively small body surface area (1.27 to 1.7 m2) seen in the average Indian patient. Surgeons trained in the USA and Europe do seem to agree that Indian patients have a relatively small aortic annulus. This statement is reinforced by the fact that 491(58%) of these cases accepted prostheses sized <23 mm. We conclude that the satisfactory results seen in our patients using 19 mm prostheses is a boon as it does away with the need for Annular enlargement and its associated complications.

■ OTROS

2451
Atypical thoracic pain as form of presentation of a pericardial hydatid cyst
Urbano Gálvez JM
Infanta Cristina Universitary Hospital Badajoz, Spain

Introduction: Cardiac hydatic cysts are rare and represent 0.5 to 2% of all hydatic cyst in humans. They are usually found in the left or right ventricle, and exceptionally in the interventricular septum. An exclusively pericardia hydatic cyst is excessively rare.
Case: We present the case of a 44 year-old male with history of several years of evolution of atypical thoracic pain that consults for this reason. In thorax Rx a rounded image of density calcium is observed that for ecography and thorax CT is proven that it is a hydatic cyst calcified in pericardium. The patient had several dogs and as much in her wife as in two of her children, years before they had been diagnosed of hepatic hydatidosis. In our patient can not objective affectation at any other level. The patient only received symptomatic treatment not specifying surgical treatment.
Conclusions:
1. - The hydatidosis with exclusively pericardial affectation is exceptional.
2. - It is generally diagnosed when the cyst has given complications like break of the cyst.
3. - The diagnoses it is based on technical non aggressive like the echocardiogram and the CT or the MRI for an diagnose precise of face to surgery.
4. - The differential diagnoses of the alive cysts it should be carried out mainly with heart tumors in endemic zones.
5. - The treatment of the dead cysts should be conservative while that of the alive cysts should be aggressive by means of surgery, Mebendazole and later revisions during years.

2341
Elimination of noise via morphological filters and components labelling. Its use in the study of angiogenesis
Rodríguez M Roberto, Castellanos B., Ingrid; Alarcón M., Teresa; (+) Wong N., Roberto ; Felipe R., Edgardo and Sanchez C., Leudis
Group of Digital Signal Processing (GUPDIS) Institute of Cybernetics, Mathematics and Physics (ICIMAF)
CITMA (+) Department of Pathology, Hospital «Dr. Carlos J. Finlay»
La Habana, Cuba

The aim of this work is the elimination of the impulsive noise (IN) resulting of the image segmentation of blood vessels (BV) in the angiogenesis process (AP). We propose an alternative scheme based on components labelling (CL) and morphological filters (MF). Final results were compared with manual segmentation realized by an expert. It is demonstrated by extensive experimentation, using real image data, that proposed strategy is fast and robust in the environment of a personal computer. These images will be subject to a further morphometrical analysis, in order to diagnose and prognosticate automatically malign tumors (MT).
Introduction: In many image processing tasks, segmentation is an important step toward image analysis. It allows quantification and visualization of the objects of interest. Efforts towards the solution of the segmentation problem are motivated by the variety of applications wherein segmentation plays a crucial role. The main objective of this work is to present the experimental results to eliminate the IN resulting of the BV segmentation in color images of MT in an AP.

Experiments: We decided to use a processing strategy that takes information either from the image resulting of the BV segmentation, and from the image obtained using generalized morphological filters (GMF), as well. Then, this image is filtered with a GMF of large kernel and high strictness whose goal is to eliminate all noise, but any BV can not totally be deleted.
Conclusions: In conclusion, we proposed an alternative scheme using MF and CL to eliminate the IN resulting of the image segmentation of BV in the AP. We can conclude that the use of GMF was better than ordinary ones, although they do not eliminate completely the IN. The experimental results presented in paper demonstrated also the effectiveness of this strategy for filtering of IN.

2744
El pericardio afecta el volumen paralelo usando catéter conductimétrico
Herrera Myriam C, Olivera Juan M, Martínez Roberto J, Ruiz Estela, Valentinuzzi Máximo
Dpto Bioingeniería (INSIBIO, UNT) Tucumán, Argentina

Introducción: Al evaluar el volumen ventricular izquierdo (VVI) usando esta técnica, los tejidos del tórax generan un volumen no real; el volumen paralelo (V_p).
Objetivo: Analizar la influencia de las estructuras del tórax - músculo cardíaco (MC), pericardio (P) y otros tejidos (pulmonar, muscular y óseo) (OS)- sobre VVI.
Materiales y métodos: Se midió V_p a tórax: a) cerrado; b) abierto; c) cerrado sin pericardio; d) abierto sin pericardio; e) reemplazando el pericardio por bolsa aislante. Se registraron VVI, presión intraventricular y ECG en 8 perros sanos.
Resultados: No hubo diferencias significativas en V_p entre a) y b) ni entre c) y d) ($p<0.05$); las diferencias en V_p entre e) y tanto a) como b) fueron altamente significativas ($p<0.005$). Cuando la condición e) se comparó con c) y d), las diferencias fueron menos significativas y más variables. Los V_p promedio en a) y b) fueron mayores que los de c) y d) (14 al 27%) mientras que en e) fueron menores que en c) y d) (18%). Las pérdidas disminuyeron desde la situación a) a la e) (63% vs. 33% promedios, respect.); ello tiene relación directa con las conductividades de las distintas estructuras y la de la sangre incluyendo su ubicación espacial. Los resultados indican: 1- las pérdidas por OS no se modifican al abrir el tórax; son despreciables frente a pérdidas por MC y P; 2- sin P, las pérdidas se limitan al MC -menos conductor que el conjunto MC+P-, por lo tanto, hay menos pérdidas ; 3- con bolsa aislante, las pérdidas se concentran en MC; V_p cae significativamente.
Conclusiones: 1- P genera pérdidas significativas; 2- OS contribuyen con 10% a las pérdidas totales; 3- V_p necesita una evaluación adicional en patologías que involucran el pericardio.

2658
Morphometric study of myocites in the myocardial septum of the diabetic rat fetus
Menezes Honório S., Martins Cristiano, Belló André, Barra Marinez, Zimmer Lúcia P, Zielinsky Paulo
Animal Lab., Research Unit, Institute of Cardiology University Cardiology Fundation
Porto Alegre, Brasil

The frequent occurrence of prenatal hypertrophic ventricular septum in fetuses of diabetic mothers has been widely reported. This experimental study was carried out to test the hypothesis that the area occupied by nuclei myocites profile of the ventricular septum are greater in fetuses from diabetic mothers than in those from normal pregnancies.

Diabetes was induced in 5 pregnant Wistar rats (30 fetuses), at day 8 after conception, by 50 mg/kg IP of streptozotocin. Five normal pregnant Wistar rats, made up the control group (20 fetuses). The morphometric data were obtained by a computer-assisted method applied to the measurements of myocytes nuclei diameter and nuclei myocytes area. Statistical analysis utilized Student's t test and Kruskal-Wallis test.

Mean nuclei area of septum myocites was 14.70 m m^2 in the «normal» group and 21.43 m^2 in the «diabetic» group ($p<0.001$). The nuclear celular diameter was 2,55 m m in the «normal» group and 4,29 m m in the «diabetic» group ($p<0.001$)

We conclude that the significant difference between the two groups, for each analysed feature, demonstrate the presence of celular heart hypertrophy in fetuses of diabetic mothers.

2770
Factores predictivos de sobrevida en pacientes críticos con coagulación intravascular diseminada
Granados Marcela, Flores Noel, Pérez Carlos, Martínez Jorge, Mejía Jorge, Ordoñez Carlos, Salas Carlos, Gómez Mónica, Badiel Marisol
Unidad de Cuidado Intensivo. Fundación Clínica Valle del Lili. Cali. Colombia

Introducción: La Coagulación Intravascular Diseminada (CID) constituye un parámetro predictivo de mortalidad en pacientes críticos.
Métodos: Se comparan el grupo de sobrevivientes (Grupo 1) con el de no sobrevivientes (Grupo 2) con variables demográficas y de laboratorio.
Resultados: Entre 1994 y 1998, 44 pacientes desarrollaron CID como complicación de su condición clínica. El 50% de Grupo 2 permanecieron en la UCI entre 9-27 días, mientras que la mitad del Grupo 1 permanecieron de 20-48 días. La probabilidad de sobrevida con CID fue del 57.1% a los 48 días, las diferencias entre los 2 grupos es la siguiente:

2770

F	Grupo 1	Grupo 2	p	Transf.	Grupo 1	Grupo 2	p
N	25	19	*Ns*	Glob Rojos*	5.5 ± 5.3	12.5 ± 7.9	*0.001*
Hombres	14	13	*Ns*	Plaquetas*	6.7 ± 4.8	9.8 ± 10.6	*Ns*
Apache	12.4 ± 5.7	16.5 ± 6	*0.025*	CRIO*	10.2 ± 9.6	5 ± 3.1	*Ns*
Estancia UCI	21 ± 10.7	11 ± 8	*0.0014*	*En unidades			

F: Factor; Transf: Transfusiones

Desde el punto de vista de laboratorio los pacientes que sobrevivieron mostraron diferencias significantes en el seguimiento con respecto al grupo de no sobrevivientes: PT del primer y 5to. día en adelante más bajos (15.6 vs 20, 12.5 vs 18.4, $p< 0.05$). Igualmente con DD más bajo al primer y tercer días (< 0.25 vs > 2.0, $p<0.05$), RP más alto a partir del cuarto día (154000 vs 128000, $p<0.05$), PDF más bajo en el primer y tercer día en adelante ($p<0.05$), F más alto a partir del tercer día ($p<0.05$).
Conclusiones: El estudio sugiere que la mejoría en el perfil de CID por laboratorio en los primeros 5 días es un factor predictivo importante de sobrevida. Lo mismo que sobrevivir más de 9 días en la UCI. Sin manejo específico para CID, la sobrevida depende del éxito en el manejo de la enfermedad concomitante, como se ha demostrado previamente.

2680
Fibroelastoma papilar de valva mitral em homem de 43 anos de idade, com queixa de dor precordial desde há 4 anos e episódio de síncope recente
Ramos Neto Aristiliano, Valente Jamil Mattar,
Simão Antônio Felipe
Centro Catarinense de Cardiologia Florianópolis, SC, Brasil

Fibroelastomas papilares ou papilomas, são tumores benignos que podem ser encontrados em qualquer local no coração. No entanto, ocorrem mais freqüentemente no endocárdio valvular.

Embora eses tumores apareçam em todos os grupos etários, eles são vistos predominantemente em pacientes acima de 60 anos de idade. A prevalência desses tumores é desconhecida, porque são, geralmente, assintomáticos e podem passar desapercebidos nas autópsias.

Nós relatamos um caso de fibroelastoma papilar de valva mitral em um paciente de 43 anos de idade, do sexo masculino, que procurou atendimento médico por apresentar dor precordial intermitente e freqüente desde há 4 anos. Durante o atendimento no setor de emergência, apresentou um episódio de perda fugaz da consciência. O ecocardiograma transesofágico demonstrou a presença do tumor, o qual foi confirmado no exame anátomo patológico.

2434

First experiences with the blood pool agent NC100150 injection for noninvasive magnetic resonance coronary artery imaging in patients with suspected coronary artery disease

Eike Nagel, Christoph Klein, Volker Hoffmann, Bernhard Schnackenburg, Simon Schalla, Axel Bornstedt, Anja Lehning, Eckart Fleck
German Heart Institute Berlin, Germany
Philips Medical Systems Hamburg, Germany
Nycomed Amersham Imaging Oslo, Norway

Background: Current limitations of the noninvasive imaging of the coronary arteries with magnetic resonance are low contrast to noise ratio and insufficient spatial resolution. Improvements may be achieved with new intravascular contrast agents.
Purpose: Aim of the study was to assess the feasibility of NC100150 Injection, an iron particle based strictly intravascular contrast agent for visualization of the coronary arteries in patients.
Methods: As part of a multi-center feasibility study seven patients with suspected coronary artery disease were examined with a Philips ACS NT 1.5 Tesla tomograph using a T1-weighted 3D turbo-gradient echo sequences (TE 2ms). Breathing motion was suppressed with prospective real time adaptive navigator gating. All patients received up to 5 mg Fe / kg body weight intravenously. After the MR examination invasive coronary angiography was performed. The image quality of each major coronary artery (left main, left anterior descending, left circumflex, right coronary artery) was graded on a scale of 1 – 5 (poor – very good) and contrast to noise ratio was assessed for unenhanced and contrast enhanced images.
Results: In one patient image quality was non-diagnostic due to technical problems. After contrast injection the image quality (3.6 vs 4.1; $p<0.05$) and contrast to noise ratio (15.75+-1 vs. 29+-2; $p<0.001$) of the coronary arteries were significantly improved compared to pre-contrast scans. Sufficient T1-enhancement was observed for at least 90 minutes. Problems may occur from T2* effects at higher doses.
Conclusions: NC100150 Injection has a high diagnostic potential for the noninvasive diagnosis of coronary artery disease. Further studies are needed to optimize imaging sequences and contrast agent dose. The higher contrast to noise ratio will allow an improvement of spatial resolution.

2333

***Gemella haemolisans* endocarditis**

J.M. Urbano Gálvez
Infanta Cristina University Hospital Badajoz. Spain

Gemella haemolysans is a gram-positive coccus, commensal of the upper respiratory, gastrointestinal and genito-urinary tract in humans. Occasional cases of systemic infection due to *G. haemolysans* have been reported in humans; these cases include endocarditis, septicaemia and meningitis. We report the case of a 37-year-old man admitted for mitral and tricuspid valve endocarditis due to *Gemella haemolysans*. The portal of entry was a colonic adenocarcinoma. The outcome was favourable following prolonged antibiotic therapy (vancomycin and imipenen for 40 days). *Gemella haemolysans is* a rare cause of endocarditis (only ten cases are reported in the literature) and a colonic portal of entry has not previously been described. Rare microorganisms are increasingly incriminated in endocarditis because of improvements in their identification and because of a change in the spectrum and/or habits in using antimicrobial therapy. *Gemella haemolysans*, a saprophytic bacterium, can cause endocarditis. The case we report is unusual in two respects: firstly, because of the causative agent and secondly, because of a possible colonic portal of entry

2480

Increased aortic compliance decreases the energetic cost of cardiac ejection at the same level of cardiac performance

Kolh Philippe, D'Orio Vincent, Lambermont Bernard, Gerard Paul, Gommes Cedric, Limet Raymond
University of Liège. Liège, Belgium

Introduction: Despite the widespread opinion that increases in aortic compliance may be responsible for facilitation of cardiac ejection, confirmation with precise in situ measurements of the magnitude of this interaction is supported by few data.
Objectives: The aim of this study was to determine in situ whether an acute increase in compliance of the proximal aorta affects positively ventricular contractility, or the energetic cost of cardiac ejection.
Material and Methods: In six anaesthetised pigs, ascending aortic compliance was increased by adding a volume chamber in parallel with the aortic arch. Vascular characteristics including input resistance, peripheral resistance, total vascular compliance, and inertance were estimated with a four-element windkessel model. Arterial elastance was derived from these parameters. Left ventricular function was assessed by end-systolic pressure-volume relationship (end-systolic elastance), stroke volume, ejection fraction, and stroke work. Total pressure-volume area was referred to as myocardial oxygen consumption. Heart rate remained constant during the experimentation.
Results: Adding the volume chamber significantly increased vascular compliance from 0.95 ± 0.08 to 1.17 ± 0.06 ml/mmHg ($p<0.01$), while inductance, input and peripheral resistance, and arterial elastance remained statistically at basal values, respectively 0.0020 ± 0.0003 mmHg.sec^2/ml, 0.105 ± 0.009 mmHg.sec/ml, 1.27 ± 0.12 mmHg.sec/ml, and 2.43 ± 0.21 mmHg/ml. During the same interval, stroke work and pressure-volume area decreased respectively from 2700 ± 242 to 2256 ± 75 mmHg.ml ($p<0.01$), and from 3806 ± 427 to 3179 ± 167 mmHg.ml ($p<0.01$). Stroke work and pressure-volume area decreased at matched end-diastolic volume. In contrast, end-systolic elastance, ejection fraction, and stroke volume remained statistically unchanged, respectively at 2.29 ± 0.14 mmHg/ml, 48.1 ± 2.1 %, and 32.4 ± 1.7 ml.
Conclusions: These data suggest that increasing aortic compliance decreases the energetic cost of left ventricular ejection, while cardiac performance is maintained. This could be important in clinical situations of ascending aortic replacement with a prosthesis.

2439

Left ventricle-like mechanical properties of the right ventricle due to an acute afterload increase

Grignola Juan Carlos, Ginés Fernando
Facultad de Medicina. Universidad de la República
Montevideo. Uruguay.

Introduction: The right ventricle (RV), unlike the left ventricle (LV), presents a triangular-shaped pressure-volume (P-V) loop, an earlier maximum elastance (Emax), and an ejection with two phases, related to the sequentially pattern of its contraction from the sinus to the conus. In addition, the RV has no isovolumic phases, and Emax, -dP/dt max and the end of ejection do not occur at the same time. These differences may depend on the particular load conditions for every ventricle.
Objective: We studied the RV mechanical properties following an acute afterload increase.
Material and methods: The ventricular, aortic and pulmonary pressures, pulmonary flow, and the ventricular volumes (sonomicrometry), were measured in five sheep between 20-30 kg, anesthetized with intravenous pentobarbital. Pulmonary arterial hypertension was induced by E. coli endotoxemia; neither preload nor contractility was modified during this period.
Results: The acute increase of the RV afterload, measured as the mean arterial pulmonary pressure (11.9 ± 1.3 to 24 ± 3.5 mmHg) produced the following changes on the RV: 1. The Emax shifted towards the end of the ejection (127.5 ± 18.5 ms) and the ejection time is shortened (57.5 ± 20.3 ms), such that, -dP/dt max occurred at the end of the ejection. 2. The P-V loop became rectangular, i.e.; the systolic and diastolic phases are isovolumic. 3. The ejection showed a single phase.
Conclusions: The mechanical properties of the RV are determined by its afterload condition, mimicking the LV's ones following an acute afterload increase. This accords with the hypothesis that the normal RV contraction pattern and P-V loop depend on its loading conditions rather than reflecting a specific property of the RV myocardium.

2436
Magnetic resonance real time imaging for the evaluation of left ventricular function
Eike Nagel, Uta Vogel, Simon Schalla, Tareq Ibrahim, *Bernhard Schnackenburg, Axel Bornstedt, Christoph Klein, Hans B. Lehmkuhl, Eckart Fleckuthor
Department of Internal Medicine/Cardiology, German Heart Institute Berlin & Charité Campus Virchow, Humboldt University, Berlin; Germany and *Philips Medical Systems Berlin - Hamburg; Germany

New ultrafast gradient systems and hybrid imaging sequences make it possible to acquire a complete image in real-time, without the need for breath holding or ECG triggering.

In 21 patients left ventricular function was assessed by the use of a turbo-gradient echo technique, an echo-planar imaging technique and a new real-time imaging technique. End-diastolic and end-systolic volumes, left ventricular muscle mass and ejection fraction of the ultrafast techniques were compared with the turbo-gradient echo technique. Inter- and intra-observer variability was determined for each technique.

Image quality was sufficient for automated contour detection in all but two patients in whom foldover occurred in the real-time images. Results of the ultrafast imaging techniques were comparable with conventional turbo-gradient echo techniques. There was a tendency to overestimate the end-diastolic volume by 3.9 and 1.3 ml respectively with EPI real-time imaging, the end-systolic volume by 0.9 and 5.0 ml, and the left ventricular mass by 2.6 and 23.8 g. Ejection fraction showed a tendency to be overestimated by 1.1% with EPI and underestimated by 4.5% with real-time imaging. Correlation between EPI real-time imaging and turbo-gradient echo were 0.94 and 0.95 respectively for end-diastolic volumes, 0.98 and 0.96 respectively for end-systolic volumes, and 0.96 and 0.89 respectively for left ventricular mass. Inter- and intra-observer variability was low with all three techniques.

Real-time imaging allows an accurate determination of left ventricular function without ECG triggering. Scan times can be reduced significantly with this new technique. Further studies will have to assess the value of real-time imaging for the detection of wall motion abnormalities and the imaging of patients with atrial fibrillation.

2437
Magnetic resonance real time imaging of left ventricular function: comparison with a conventional MR-technique and routine echocardiography
S. Schalla, E. Nagel, C. Klein, H. Lehmkuhl, N. Al-Saadi, A. Bornstedt, *B. Schnackenburg, E. Fleck
Internal Medicine, Cardiology, Charité Campus Virchow, Humboldt University & German Heart Institute
Berlin, Germany
*Philips Medical Systems. Hamburg, Germany

Background: The development of new ultrafast gradient systems and improvements in software-applications make the acquisition of a complete image in 65 milliseconds possible. Thus, functional cardiac images can be obtained in real time without breath holding or ECG-triggering.
Methods: In 40 patients left ventricular ejection fraction (EF), endodiastolic (EDV), endsystolic (ESV) volume and left ventricular muscle mass (LVM) were determined by MR (ACS NT, 1.5 tesla, Philips) from continuous short axis views covering the entire left ventricle with a standard turbo-echo-gradient (TFE) and a new real-time technique (RT).
EF was additionally obtained by digital routine echocardiography (Echo) from longitudinal 4- and 2-chamber views using a modified Simpson's formula.
Results: The results of RT technique correlated well with those of ECG-triggered TFE-technique. Differences between RT and TFE were 1.1 ml for EDV, 2.2 ml for ESV and 13 g for LVM. The correlation and mean error for EF acquired with different techniques are listed in the table:

2437

	Correlation	Mean Error
RT vs. TFE	0.96	9%
Echo vs. TFE	0.77	19%
Echo vs. RT	0.68	23%

Conclusions: Using the new real time technique, scan time can be reduced considerably. A close correlation with echocardiography and conventional MR-techniques can be demonstrated. The mean error of 19 % for Echo vs. TFE can be explained by the different approaches (complete cardiac volume with MR vs. geometric assumptions with Echo).
MR real time imaging allows to acquire a three-dimensional data set covering the entire heart in minimal measuring time without ECG-triggering. With this technique it is feasible to examine patients with atrial fibrillation or frequent extrasystoles.

2320
Morfometría del miocardio en función de la patología forense
Virgili Jiménez, Daisy; Ferrer Marrero, Daisy; Coro Antich, Rosa María
Instituto de Medicina Legal La Habana, Cuba

Introducción: La patología forense es un medio de diagnóstico de la Medicina Legal, capaz de dilucidar la verdadera causa de la muerte.
Con frecuencia ingresan en servicios médico legales fallecidos de muerte súbita que generan sospechas en cuanto a la causa de la muerte y sus circunstancias por lo que se requiere del empleo de medios de diagnóstico para hacer más preciso el resultado del estudio necrópsico. Si se considera lo referido por algunos autores que plantean que alrededor del 50% de las causas de

muerte súbita obedecen a enfermedades cardiovasculares y que en las primeras horas posteriores al inicio de los síntomas éstas son muy difíciles de diagnosticar, cabe pensar que estas situaciones constituyen un problema para el mejor desempeño de la actividad médico legal.
Objetivos: Contribuir al esclarecimiento de la causa de muerte cuando ésta es de rápida instalación.
Material y Métodos: Se trata de un proyecto de trabajo de investigación referido a valorar la utilidad de un software nacional dedicado al proceso de imágenes para estudios morfométricos (DIGIPAT) en el diagnóstico de la muerte súbita de origen cardiovascular como una de sus aplicaciones en el desarrollo de la Patología Forense.
Se establecen los criterios de selección de la muestra y se combinan métodos clásicos de diagnóstico con el avance tecnológico que brinda la morfometría por medio del análisis de imágenes computarizadas.
Resultados: Se incluyen los resultados caracterizando histomorfométricamente, a través de dos variables, la célula y el núcleo en dos grupos de trabajo (estudio y control) además de obtenerse información en cuanto a las variables generales de la muestra según edad y sexo, entre otras.
Discusión: Se comparan los resultados con la literatura consultada aunque en el tema específico no se encuentran elementos de comparación específicos del estudio realizado pero sí en cuanto a las alteraciones de la lesión isquémica cardíaca.
Conclusiones: Que la morfometría de la célula no es útil mientras que la nuclear sí lo es, especialmente si existe cariolisis en las células estudiadas.

2433
Non invasive determination of coronary blood flow velocity with magnetic resonance imaging using breathhold and navigator techniques: validation in comparison with intravascular ultrasound
Eike Nagel, M.D; Axel Bornstedt, Ph.D; Jürgen Hug, M.D; *Bernhard Schnackenburg, Ph.D; Ernst Wellnhofer, M.D; Eckart Fleck, M.D.
Department of Internal Medicine, Cardiology, German Heart Institute Berlin & Charité Campus Virchow, Humboldt University
Berlin, Germany
*Philips Medical Systems
Hamburg, Germany

The aim of this study was to evaluate two different magnetic resonance (MR) techniques for the noninvasive assessment of intracoronary blood flow.

Coronary blood flow velocities were measured invasively in 26 angiographically normal segments of 12 patients. Noninvasive measurements were performed in identical segments with two MR techniques using a 1.5 Tesla MR tomograph (ACS NT, Philips). A single breathhold technique (temporal resolution: 140 ms) and a similar non-breathhold technique with prospective navigator correction and improved temporal resolution (45 ms) were used.

Maximal coronary flow velocities determined by MR correlated closely with invasive measurements (breathhold: r=0.70; navigator: r=0.86), however, a significant underestimation of the MR measurements was found (slope = 0.53 and 0.37). The relative difference from the invasive method was lower for the navigator technique compared to the breathhold technique ($p<0.02$).

Both MR techniques allow the determination of coronary blood flow velocities. Higher temporal resolution and shorter acquisition window of navigator corrected non-breathhold techniques lead to increased accuracy. This approach is a further step towards the diagnostic use of MR flow measurements in coronary artery disease.

2435
Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance
Nidal Al-Saadi, MD; Eike Nagel, MD; Michael Gross, MD; Axel Bornstedt, PhD; Bernhard Schnackenburg, PhD; Christoph Klein, MD; Helmut Oswald, PhD; Eckart Fleck, MD

Background: Myocardial perfusion reserve can be noninvasively assessed with cardiovascular magnetic resonance. In this study the diagnostic accuracy of this technique for the detection of significant coronary artery stenosis was evaluated.
Methods and Results: In 15 patients with single vessel and five patients without significant coronary artery disease the signal intensity time curves of the first pass of a gadolinium-DTPA bolus injected via a central vein catheter were evaluated before and after dipyridamole infusion to validate the technique. A linear fit was used to determine the upslope and a cut off value for the differentiation between the myocardium supplied by stenotic and nonstenotic coronary arteries was defined. The diagnostic accuracy was then examined prospectively in 40 patients with coronary artery disease and was compared with coronary angiography.

A significant difference in myocardial perfusion reserve between ischemic and normal myocardial segments (1.08± 0.23 and 2.33± 0.41; $p<0.001$) was found which resulted in a cut off value of 1.5 (mean minus 2 standard deviations of normal segments).

In the prospective analysis sensitivity, specificity and diagnostic accuracy for the detection of coronary artery stenosis (_ 75%) were 93%, 89%, and 91%. Inter- and intra-observer variability for the linear fit were low (r= 0.96 and 0.99).
Conclusions: MR first pass perfusion measurements yielded a high diagnostic accuracy for the detection of coronary artery disease. Myocardial perfusion reserve can be easily and reproducibility determined by a linear fit of the upslope of the signal intensity time curves.

2463
Regulación de la liberación de enzimas de escape por el flujo sanguíneo durante el proceso de regeneración. Papel del endotelio
Díaz A*, Hernández-Muñoz R**
*Instituto Fisiología Celular, UNAM. **Instituto Nacional de Cardiología «I. Chávez». México D.F., México

Se sabe que el flujo sanguíneo no sólo es un parámetro indicativo del aporte de substratos a los órganos de la economía, sino también constituye una señal reguladora del metabolismo. Los componentes hemodinámicos (estrés por fricción y deformación por presión) actúan sobre el endotelio vascular liberando sustancias bioactivas que afectan al parénquima. El hígado tiene como propiedad el poder regenerarse. Durante este proceso aumenta selectivamente la liberación de enzimas de escape y el flujo sanguíneo hepático. El mecanismo de esta liberación es desconocido. Este efecto pudiera estar regulado por el flujo y mediado por el endotelio.
Objetivos: Investigar 1) Si el flujo afecta la liberación de enzimas en el hígado normal y en regeneración. 2) Si la viscosidad de la sangre cambia la liberación de enzimas de escape y 3) Si la mecanotransducción es mediada por el endotelio vascular.
Metodología: Se utilizó el modelo de hígado perfundido por el método de irrigación por perfusión. En el perfusado, por métodos espectrofotométricos, se midió la actividad en condiciones normales y cambiando la viscosidad de 5 enzimas de localización citosólica y mitocondrial. Se inhibieron glucoproteínas del glucocálix del endotelio vascular.

Resultados y Discusión: Al aumentar el flujo de perfusión se obtuvo un incremento selectivo en la actividad enzimática, siendo mayor durante la regeneración. Al cambiar la viscosidad aumentó la liberación de todas las enzimas. Cuando se utilizaron inhibidores del glucocálix endotelial se inhibió la actividad de la ornitin transcarbamilasa y de las transaminasas.
Conclusion: el flujo regula la liberación de enzimas hepáticas y este efecto es mediado por el endotelio vascular pero es diferente el mecanismo para cada enzima de escape.

2608
Reproducibility of staging of cardiovascular autonomic dysfunction in diabetes using spectral analysis of heart rate variability and battery of reflex tests
Pumprla Jiri, Howorka Kinga, Schabmann Alfred.
Department of Biomedical Engineering and Physics, University of Vienna, General Hospital AKH 4L. Vienna, Austria

Introduction: Short-term spectral analysis of heart rate variability (SA-HRV) represents a newer approach bearing potentially more information on autonomic control of the heart than the already established Ewing's battery of reflex tests (Ewing, 1982). However, its reproducibility – particularly in different stages of autonomic dysfunction – has not been sufficiently delineated.
Objectives: Evaluation of short-term reproducibility of SA-HRV examination in staging of cardiovascular autonomic dysfunction in diabetes.
Patients and Methods: Intraindividual comparison of 2 consecutive measurements of HRV in frequency- (modified orthostatic load: supine-standing-supine, each position 5 minutes) and time-domain (Ewing's battery of five tests), recorded in 55 diabetic patients with various stages of CAN, within 1.2+0.9 days. A telemetric examination system *VariaCardio TF4* analysed spectrum of HRV in 3 frequency bands using fast Fourier transform modified by Coarse-graining procedure (Yamamoto, 1991). Examination conditions were strictly standardised. Correlation coefficients and coefficients of reproducibility (CR) were calculated.
Results: In frequency-domain analysis, the highest correlation coefficients reached LN *cumulative* spectral power in HF band ($r=0.95$, $p<0.001$), in total frequency band ($r=0.94$, $p<0.001$) and in LF band ($r=0.90$, $p<0.001$), whereas in VLF band correlation was less manifested ($r=0.74$, $p<0.001$). If considering the results separately at different stages of autonomic dysfunction, in groups with *no* and *early CAN* the highest intraindividual correlation was reached for cumulative spectral power in HF band ($r=0.91$, $p<0.001$; $r=0.84$, $p<0.001$, resp.), in a group with *severe* CAN the highest correlation was recorded in LF band ($r=0.75$, $p<0.001$). Similarly, the best CR were recorded for LN *cumulative* spectral power of LF+HF bands (0.9 ms^2), HF (1.1 ms^2) and LF (1.2 ms^2) bands. In time-domain analysis of HRV, the highest correlation was found for deep breathing test (I-E, $r=0.88$, $p<0.001$; CR=9.6 min^{-1}), Valsalva manoeuvre (Valsalva ratio, $r=0.82$, $p<0.001$; CR=0.29) and orthostatic load (maximum/minimum HR $r=0.80$, $p<0.001$; CR=0.34), whereas difference in systolic blood pressure values induced by orthostatic load delivered lower correlation ($r=0.58$, $p<0.01$; CR=49 mm Hg).
Conclusions: In our study, results of short-term measurements of HRV in time and frequency-domain if repeated under standardised conditions within 2 days remain stable and deliver high correlation coefficients and sufficient coefficients of reproducibility, particularly for *cumulative* spectral power in HF and in LF bands. Our experience suggests that this method might be therefore used for reliable staging of autonomic dysfunction and/or monitoring of autonomic control of the heart.

2591
Resonancia cardíaca. Nuestra experiencia.
Alessio Eva, Fortuny M. Eugenia, Cedola Jorge, Ciucci Daniel, Alvarez Carlos, Corsiglia Daniel
CIMED-FUNDAMI La Plata. Argentina

Objetivo: Determinar la utilidad de la RM como método alternativo en el diagnóstico de la patología cardiovascular en base a ser un método no invasivo, de alta definición anatómica y con posibilidades de realizar estudios multiplanares y funcionales.
Material y método: se estudiaron 11 pacientes, 7 hombres y 4 mujeres, entre 17 y 71 años de edad, con un equipo G.E. 0,5 Tesla Sigma Advantage, bobina de cuerpo y secuencias SPIN ECO T1 y T2 multiplanares, secuencias ecogradientes y cine cardíaco.
Resultados: Luego de analizados los pacientes encontramos:
1 quiste hidatídico de septum y pericardio: Imagen heterogénea con centro probablemente quístico en septum interventricular, con engrosamiento y derrame pericárdico.

1 Pericarditis constrictiva: Engrosamiento pericárdico sectorial que alcanza 1,3 cm de espesor.

1 C.I.V. + ductus: Comunicación interventricular alta con ductus aorto pulmonar de 2,9 cm.

1 C.I.V. + hipoplasia del T.S.V.D.: Disminución de los diámetros del tracto de salida del V.D.

1 Coartación de aorta: Disminución del calibre de la aorta en región posductal.

1 Coartación de aorta operada: Disminución del calibre aórtico en región posductal (reestenosis).

1 Síndrome de Marfan: Dilatación aneurismática de raíz de aorta de 51 mm. Aneurisma del seno de Valsalva no coronario.

2 Mixoma auricular izquierdo: Masa sólida, de bordes bien delimitados, en el interior de la aurícula izquierda.

2 Disección aórtica: Dilatación aneurismática de aorta con flap de disección tipo III, observándose verdadera y falsa luz.
En todos los casos se evidenció una importante resolución anatómica, con iconografía significativa.
Conclusión: La R.M.I. es un método no invasivo de alta resolución anatómica, con amplias posibilidades en la resolución multiplanar, que admiten en el caso puntual de la patología cardíaca el acceso a áreas del corazón y mediastino que no son fácilmente visualizados con otros métodos.

2681
Thrombolysis in massive P. E. in pregnancy. A case report and review
Ghassan-S Kiwan MD, Ramzi-W Banda MD, Eric-TMcWilliams, MB,MRCPI

The diagnosis and treatment of pulmonary embolism demands an interdisciplinary approach combining medical, surgical and radiologic specialities.

Pulmonary embolism has a wide spectrum of acuity from patients who are hemodynamically stable, to those who are hypotensive and in cardiogenic shock. Despite substantial advances, mortality and recurrence rates remain high. In the International Co-operative Pulmonary Embolism Registry of 2454 patients, the three month mortality rate was 17.5% (ref. 1-4). The management of patients with acute pulmonary embolism remains difficult, particularly when cardiogenic shock is involved (ref. 1). Thrombotic venous thromboembolism is the most frequent cause of pulmonary embolism compared to embolism from many other sources including air, bone marrow, arthroplasty cement, amniotic fluid, tumour, talc and sepsis. In studies conducted in USA (ref. 2-3), the incidence of venous thromboembolism was about 1 in 1000 per year. It was more common in men; the incidence doubles for each 10 years of age. By extrapolation, it is estimated that more than 250,000 patients are hospitalized annually in the USA with venous thromboembolism. Accord-

ing to different studies (Ref .4-5-6), men have higher fatality rates than women (13.7% vs. 12.8%) and blacks have higher fatality rates than whites (16.1% vs. 12.9%). (Ref. 1- 30) .

Thrombolytic therapy is an important consideration in patients with severe massive pulmonary embolism. It is, however, less certain in patients having right ventricular dysfunction who are normotensive and hemodynamically stable.

2D echocardiography is becoming a very important diagnostic tool in pulmonary emboli (Ref. 7), in right ventricular dysfunction and right atrial thrombosis, which occurs more rarely than left atrial thrombosis (Ref. 26). The following case report shows the direct echocardiographic evidence of thrombolytic efficacy with tPA in pulmonary embolism and the dramatic improvement of pulmonary hypertension as well as symptoms.

2641

Topography and morphology of the sinus node, of its Innervation and Irrigation in hearts of hamsters

Abrão Luiz Roberto, Derenusson Guilherme, Caetano Abadio, DiDio Alphonse Jonh Liberat
Faculty of Medicine of Triangulo Mineiro Uberaba, Brazil

Introduction: The sinus node is a small mass of specialized cardiac muscular fibres localized in the junction of the vena cava superior with the walls of the right atrium near to the superior extremity of the terminal sulcus.
Objective: The objective of this work went begin the study of the conducting system in hamster's hearts, until then unknown, describing the topography and morphology of the sinus node, of its innervation and irrigation in hearts of hamsters.
Material and Methods: Twenty animals were utilized in all. After the fixation. After this stage, the piece was included in paraffin, obtaining seriate cuts of all the piece. The sequential cuts were stained by hematoxylin eosin technique.
Results: The sinus node showed itself morphologically as a mass of specialized cardiac muscular cells, with very similar aspect to the normal cardiac fibres. The directions of these cells were very irregular and were often found with many orientations. The cells of the sinus node, show them with an eosinophilic aspect, less reactive that the normal cardiac striated muscular cells. Presence of autonomous nervous ganglion, intermingled to the node cells. Presence of a membrane of fibrous connective tissue, that involves almost all the set formed by node, ganglions and vessels and a arteriole of a big relative caliber, in the junction of the sinus node with the myocardial wall. Sinus node, when analysed in a topographic view presented itself, as an only fusiform mass, tridimensional, adjacent accompanying the anatomy of the superior cava vein. Such description could be evidenced from the seriate cuts in the area of the sinus complex.
Discussion: To leave of that work it was described the anatomy of the sinus node in the hamster's heart for the first time.
Conclusion: The sinus node of the hamster's heart resembles each other to the human heart.

2556

Variaciones de los volúmenes cardíacos, parámetros de función ventricular sistólica y diastólica, y tono del sistema nervioso autónomo cardíaco, en dos fases del ciclo menstrual de mujeres sanas

Ramírez Z Leonardo J, Fuenmayor A Abdel J, Fuenmayor P Abdel
Sección de Electrofisiología y Arritmias del Centro de Investigaciones Cardiovasculares «Dr. Abdel M. Fuenmayor» Departamento de Fisiología de la Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela

Introducción: Se conocen muy bien los cambios fisiológicos hormonales durante las dos fases del ciclo menstrual y durante el embarazo y de los cambios hemodinámicos que ocurren en consecuencia. Sin embargo nada se sabe en relación a posibles cambios en la función ventricular y tono autonómico de una fase a otra del ciclo menstrual.
Objetivo: Determinar si hay cambios fisiológicos tangibles en los volúmenes ventriculares, función del ventrículo izquierdo y tono autonómico al comparar estos parámetros en ambas fases del ciclo menstrual de mujeres sanas.
Métodos: Se estudiaron un total de 20 individuos del sexo femenino, sanas, a quienes se les evaluó clínica, paraclínica (niveles séricos de estradiol y progesterona), electrocardiográfica (trazo de ECG durante la maniobra de Valsalva) y ecocardiográficamente (volúmenes auriculares y ventriculares, función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo) en dos momentos diferentes del ciclo menstrual : 3er. día del ciclo y 3 días previos al comienzo del siguiente. Estos resultados fueron correlacionados por métodos estadísticos conocidos como : t de Student y Chi cuadrado.
Resultados: Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles séricos tanto de estradiol como de progesterona, también en el tono parasimpático el cual se incrementa en la fase luteinizante (aumento del índice de Valsalva) y en la función diastólica pues disminuye la distensibilidad del ventrículo izquierdo en la misma fase (disminución de la relación E/A).
Discusión: Se demuestra que en pacientes sanas, se producen cambios cardíacos significativos en los días que preceden a la menstruación. El retardo en la relajación del ventrículo izquierdo pudiera explicarse por la probable mayor turgencia del tejido miocárdico al aumentar el contenido hídrico tisular gracias al incremento de los niveles hormonales en el período perimenstrual.
Conclusiones: Los cambios hormonales propios de la mujer en su ciclo menstrual, influyen en la función ventricular izquierda y tono autonómico parasimpático

ELECTROCARDIOGRAFOS

INNOMED

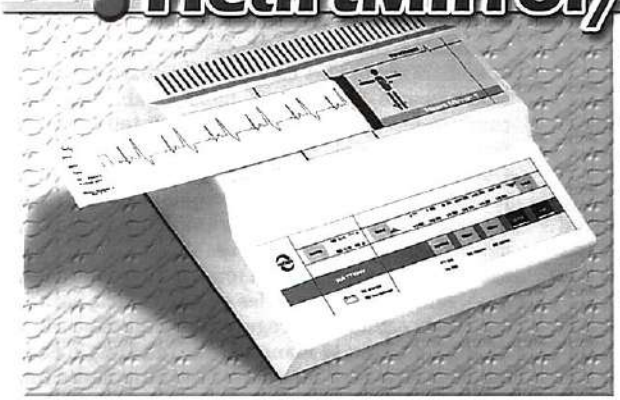
CE 0120

HeartMirror 3D



- Electrocardiógrafo digital de 3 canales.
- Sin agujas. Impresora térmica matricial. Autocero.
- Impresión automática o manual.
- Detección audible de latido.
- Display para monitoreo. Conexión a PC opcional.
- Alimentación dual. Batería incorporada.
- Robusto, liviano (800 g). Maletín de transporte.
- Fácil de usar. Electrodos tipo "pinza".

HeartMirror/1 IKO



- Electrocardiógrafo digital de 1 canal.
- Sin agujas. Impresora térmica matricial.
- Autocero. Impresión automática o manual.
- Detección audible de latido.
- Alimentación dual. Batería incorporada. Robusto y liviano (1.2 kg).
- Maletín de transporte. Fácil de usar.
- Electrodos tipo "pinza".

Heart Screen 80G y 112D



- Electrocardiógrafos digitales de 12 canales.
- Display para monitoreo de 3 canales (HS-112D) ó 1 canal (HS-80G).
- Sin agujas. Impresora térmica matricial.
- Autocero. Impresión automática o manual.
- Detección y registro de marca paso.
- Canal de oximetría opcional.
- Memoria de estudios.
- Conexión a PC. Alimentación dual.
- Bateria incorporada. Robusto, liviano.
- Software para mediciones e interpretación opcional. Maletín de transporte.
- Fácil de usar. Electrodos tipo "pinza".

Monitor OxyCard

- Monitor ambulatorio de ECG y Oximetría.
- Pequeño y liviano. Memoria para 200 estudios.
- Electrodos integrados. Alta confiabilidad.
- Encendido automático con registro inmediato.
- Alarmas por F.C., nivel de ST y oximetría.
- Cable paciente para monitoreo contínuo opcional.
- Conexión a PC opcional.



DIGIMED

INCREIBLE PRECIO

Financiación - Tarjetas de Crédito

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



Nuestro primer año de mandato

En el mes de junio se cumplió un año desde que esta Mesa Directiva asumió la responsabilidad de conducir la Federación Argentina de Cardiología. Encaramos la tarea dispuestos a recrear un cambio poniendo énfasis en la riqueza humana de nuestra Federación.

Una Institución, un partido político o una empresa tienen su futuro marcado por la capacidad, no de sus dirigentes actuales, sino de la reserva humana de sus futuros conductores. Presidir un Comité, una Delegación o una Sociedad requiere de dos aspectos: dedicación y conocimiento. El primero depende de la motivación y posibilidad personal de cada uno. El conocimiento no; el mismo sólo se adquiere con experiencia y estudio. Estamos acostumbrados a concurrir a Congresos, a Simposios o a Jornadas de formación y capacitación científica, pero obviamos la necesidad de que nos expliquen, actualicen y enseñen como conducir una Institución.

Generalmente, una vez que aprendimos, dejamos la función sin poder brindar o aportar la experiencia adquirida. Hemos visto que ello ocurre en muchos de los estamentos de la Federación, llámense: Comités, Sociedades o Congresos.

La reforma estatutaria encarada por la presente conducción tiende a capitalizar esa experiencia adquirida. Hoy asumimos como cuestión estratégica la necesaria implementación de un programa nacional de Formación Gerencial para nuestros futuros dirigentes; por ello, en el próximo año haremos el primer encuentro de Vicepresidentes de Sociedades con el fin de brindarles un curso de capacitación en gerenciamiento: el mismo será dictado por profesionales en administración y conducción. Sería ideal que estos futuros dirigentes pudieran asistir a los próximos Confederales, al menos en calidad de observadores, para adquirir la experiencia que otorga la presencia en cada uno de ellos. Creemos que los Delegados deben permanecer dos años antes de abandonar la asistencia al Confederal. Conocer la compleja diversidad de la FAC requiere al menos ese tiempo.

Para que un Presidente de una Sociedad sepa como solicitar un curso cuatrimestral, como organizarlo o como relacionarse con los Presidentes de Comités hace falta tiempo. En el mismo sentido, los Presidentes de Comités que inician trabajos de investigación deben contar con la posibilidad de continuar sus protocolos aunque ellos excedan su mandato.

Unos de los objetivos de la FAC es mejorar el nivel científico de sus miembros. Con la misma proyección futura se avaló fuertemente al programa de residencias y se duplicó el número de becarios externos. Los mismos tendrán como obligación devolver los conocimientos adquiridos a su región. Deberán publicar en nuestra Revista, así como en las extranjeras, y pasarán a formar el cuerpo de expertos en distintas temáticas, colaborando en Cursos y Congresos de la FAC.

De continuar con este programa, en cinco o seis años contaremos con un cuerpo de expertos y dirigentes con capacidad de enfrentar con éxito el desafío que implicará organizar un Congreso Mundial de Cardiología. Como prometimos en el Confederal pasado, está en marcha la reforma estatutaria que dará bases a estos cambios.

Es tremendamente enriquecedor el intercambio realizado con tres de las regiones (Litoral, Noroeste y Bonaerense) durante este año. Compartir experiencias y necesidades permite un uso mucho más racional de los escasos recursos luego de la prolongada crisis nacional. En Córdoba tuvimos en igual sentido un encuentro con los representantes de la industria farmacéutica con el fin de encontrar soluciones comunes. El mismo fue compartido por primera vez con el Presidente y ex Presidentes de la Sociedad Argentina de Cardiología y de nuestra Federación, ya que la problemática que nos afecta es común. Próximamente tendrá efecto una reunión para trazar políticas a largo plazo con referentes de la Federación sobre este tema; la misma tendrá efecto en la ciudad de Córdoba.

En dicha ciudad tuvo lugar con gran éxito el XX Congreso Nacional de Cardiología, en donde mas de tres mil cardiólogos nos dimos cita. Su excelente programa científico resultó extremadamente atractivo y convocante. En la actualidad nos encontramos abocados a repetir con igual suceso el Congreso Virtual de Cardiología.

Iniciamos una difícil marcha pero convocamos a todos los miembros de nuestra Federación para lograr el cumplimiento de los objetivos trazados.

Dr. Néstor Vita

■ Comité de Docencia

(Presidente: Dr. Alejandro Robiolo)

Informe de actividades

El día 26 de abril del presente año, en la ciudad de Còrdoba, se reunió el Comité de Docencia de la FAC para receptar los exámenes para la certificación de la *Especialidad de Cardiología.* El mismo contó con una primera parte teórica y una segunda práctica, realizada el día siguiente en el Hospital Córdoba, Clínica Sucre e Instituto Modelo de Cardiología. Todos los exámenes fueron satisfactorios, siendo la nómina de los nuevos Especialistas la siguiente:

1) Dr. Enrique Ucedo – Rosario
2) Dr. Silvano Di Angelo - Rosario
3) Dr. José Tellería – Rosario
4) Dr. Diego Didier – Rosario
5) Dr. Gustavo Dipré – Rosario
6) Dra. Mariana Gnoatto – Rosario
7) Dra. Vanesa Marcarían – Rosario
8) Dr. Carlos Tacchi – Córdoba
9) Dr. Julio Maza – Catamarca
10) Dr. Pablo Suarez - Rosario

El día 16 de mayo del 2001 en la ciudad de Rosario, se reunió el Comité de Docencia de la Federación Argentina de Cardiología para evaluación de los postulantes de becas para *Residencias.* Se presentaron once postulantes y luego de un examen escrito y una entrevista personal, el orden de mérito para las tres becas que se concursaban fue:

1° - Dr. Marco de la Vega, de Resistencia, Chaco. El mismo eligió el Hospital Córdoba como Centro Formador.

2° - Dr. Guillermo Montefeltro, de Rosario, el cual eligió el Hospital Italiano de Rosario como Centro Formador.

3° - Dr. Luciano Citta, de Rosario, que eligió el Sanatorio Británico de Rosario, como Centro Formador.

En la actualidad se están evaluado 25 carpetas presentadas para la Recertificación.

■ 2° Confederal de la Federación Argentina de Cardiologia

Fecha: 30 de noviembre, 1 y 2 de diciembre del 2001

Lugar de realización: Tanti, Provincia de Cordoba

FUNDACION FAC
Fundación de la Federación Argentina de Cardiología

FIAC
Fundación Interamericana del Corazón

■ Dia mundial sin tabaco

La Fundación de la Federación de Cardiología – Fundación FAC – fue encargada por la Federación Interamericana del Corazón de difundir en la Argentina que el día 31 de Mayo ha sido nominado por la Organización Mundial de la Salud y la Organización panamericana de la Salud como el Día Mundial Sin Tabaco (DMST).

El lema del DMST este año es "Limpiemos el aire de humo de tabaco", siendo su meta aumentar la conciencia sobre los riesgos para la salud que acarrea la exposición al "humo de tabaco ambiental", promoviendo acciones generalizadas para reducir dicha exposición.

Dichas Organizaciones resaltan la importancia de la participación de organismos públicos gubernamentales y educativos. La OMS y la OPS distribuyeron información para ayudar a los países a que se preparen para el DMST y han sugerido como punto de inicio de las actividades para esa fecha y de la Lucha Antitabáquica (una de las actividades más importantes de la Fundación FAC) la creación de Resoluciones de que se prohiba fumar en los sitios públicos, escuelas, centros deportivos, etc. dependientes del Municipio, o enfatizar el cumplimiento de las mismas, si ya existen. Mediante comunicados, así lo hicimos saber a todas las Sociedades de Cardiología de FAC.

En su Sede Central de Rosario la Fundación FAC planea promover el DMST en las Escuelas y Establecimientos de Salud, mediante diferentes actividades, en la última semana de Mayo, finalizando con una Bicicleteada el día 10 de Junio, y al finalizar la misma se repartirán premios a las mejores contribuciones escolares.

Que el tabaquismo es la mayor epidemia que está sufriendo la humanidad lo prueba que en Estados Unidos las poderosas industrias tabacaleras perdieron un juicio siendo obligadas a pagar 260.000 millones de dólares por los daños y gastos que ocasionaron en la salud pública (recuerden la película "El Informante" donde valientemente se relata esa lucha).

La Fundación FAC invita a todas las Sociedades de Cardiología de FAC a unirse a esta vital lucha antitabáquica, no solamente en el DMST sino durante todo el año, mediante la educación en los colegios, la obtención o el cumplimiento de las Resoluciones de No Fumar en determinados sitios, e insta a los Médicos Cardiólogos de FAC, no fumando, a dar el ejemplo a sus pacientes.

■ Creación de la Red Nacional de Rescatadores [Cardiopulmonares de la FAC

La Fundación FAC decidió crear una Red de Instructores en Rescate Cardiopulmonar Básico en todo el país, para lo cual invitó a todas las Sociedades de Cardiología de la 0FAC a enviar un representante, becado por la fundación, al Curso de Instructores en RCP Básico a realizarse el 27 de Abril en la Sede del Congreso. El objetivo a alcanzar consiste en que el Instructor así formado vuelva a su Sociedad de origen y a su vez capacite a otros Instructores, tendiendo a formar una amplia Red de RCP en todo el país. A nuestro llamado respondieron muchas Sociedades y en total se capacitaron a 20 instructores.

La Red seguirá las normativas del American heart Asociation, las que siendo tomadas por el Consejo Nacional de recuperación, del cual formamos parte, son transmitidas a la Sede Central de la Fundación en Rosario y ésta, a su vez, a las distintas ramas de la Red en el país.

La creación de la Red de RCP es una verdadera conquista para la Federación Argentina de Cardiología y su Fundación.

Además, todos los días del Congreso se dictaron cursos de RCP básico para la comunidad.

■ Reunión de los Delegados Regionales de la Fundación FAC con la Lic. Beatriz Champagne

El lunes 30 de abril, a las 13:30 hs, se efectúo la Reunión de Delegados Regionales de la Fundación FAC con la Lic. Beatriz Champagne. Habiendo sido invitados 15 Delegados concurrieron la mayoría de ellos. Hubo una Conferencia de la Lic. Beatriz Champagne sobre la Fundación Interamericana y su rol en la lucha contra las enfermedades cardiovasculares y luego se originó un extenso diálogo con todos los presentes sobre las distintas inquietudes de los mismos.

■ Feria de la Salud

Para el próximo XXI Congreso Nacional de Cardiología a desarrollarse en Mar del Plata se ha proyectado que la Fundación esté presente en una Feria de la Salud.

---

* Presidente: Osvaldo Robiolo
Vicepresidente: Florencio Garófalo
Dirección: Mendoza 909. 2000 Rosario. Santa Fe. Argentina.

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 30/9/2001

1. **Con respecto a la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD), marque la opción incorrecta:**
   a) Es una enfermedd exclusiva del miocardio.
   b) Involucra exclusivamente al miocardio del ventrículo derecho.
   c) Es causa de arritmias ventriculares y muerte súbita en individuos jóvenes.
   d) Su frecuencia es baja.

2. **Marque la opción correcta con respecto a la MAVD:**
   a) No está incluida en la clasificación de miocardiopatías de la Organización Mundial de la Sslud.
   b) Es una enfermedad progresiva e idiopática.
   c) Su presentación familiar es pco frecuente.
   d) Todas son correctas.

3. **En la anatomía patológica de la MAVD ¿cuál de los siguientes elementos se observa macroscópicamente?:**
   a) Dilatación del ventrículo derecho.
   b) Adelgazamiento de la pared del ventrículo derecho.
   c) Infiltración grasa en el subepicardio.
   d) Todas son correctas.

4. **En la anatomía patológica de la MAVD ¿cuál de los siguientes elementos se observa microscópicamente?:**
   a) Las capas interna y media del miocardio del ventrículo derecho son las preferentemente afectadas.
   b) Hay reemplazo de miocardio normal por tejido adiposo o fibroadiposo.
   c) Hay reemplazo de miocardio normal sólo por tejido fibroso.
   d) "a" y "b" son correctas.

5. **Para hacer el diagnóstico de MAVD se necesitan:**
   a) Dos criterios mayores.
   b) Un criterio mayor y dos menores.
   c) Tres criterios menores.
   d) "a" y "b" son correctas.

6. **Marque la opción incorrecta con respecto a la presentación clínica de la MAVD:**
   a) La muerte súbita puede ser la primera manifestación de la enfermedad.
   b) La muerte súbita ocurre frecuentemente mientras se realiza actividad física.
   c) Sólo el 10% de los pacientes tiene examen físico normal.
   d) En la auscultacion cardíaca, el segundo ruido puede estar ampliamente desdoblado.

7. **¿Cuál de los siguientes criterios NO es considerado criterio mayor para el diagnóstico de MAVD?:**
   a) Enfermedad familiar confirmada por necropsia o cirugía.

b) Duración del QRS mayor o igual que 110 milisegundos en precordiales derechas.
c) Taquicardia ventricular sostenida o no sostenida con imagen de bloqueo completo de rama izquierda.
d) Dilatación severa del ventrículo derecho con disminución de la fracción de eyección, sin compromiso del ventrículo izquierdo.

8. En el electrocardiograma de reposo en la MAVD se pueden observar:
a) Ondas T negativas de V1 a V3.
b) Ondas epsilon.
c) Bloqueo completo de rama derecha.
d) Todas son correctas.

9. En relación con los exámenes complementarios en la MAVD, marque la opción incorrecta:
a) En el ecocardiograma se observa dilatación del ventrículo derecho sin alteración de sus propiedades diastólicas.
b) La resonancia nuclear magnética es el mejor método para demostrar la presencia de grasa subepicárdica.
c) En la cineangiografía de ventrículo derecho se observa la presencia de zonas o protrusiones parietales aquinéticas o disquinéticas.
d) En la tomografía axial computada se puede observar la dilatación de ventrículo derecho, el afinamiento de su pared e hipoquinesia.

10. En la MAVD son indicadores de mayor riesgo de muerte súbita:
a) Edad joven.
b) Antecedentes familiares de muerte súbita.
c) Compromiso severo del ventrículo derecho.
d) Todas son correctas.

11. ¿Cuál de las siguientes opciones es indicación de estudio electrofisiológico invasivo con estimulación programada?:
a) MAVD con evaluación no invasiva negativa.
b) Taquicardia ventricular o fibrilación ventricular.
c) Bloqueo completo de rama derecha.
d) Extrasístoles ventriculares asintomáticas en el electrocardiograma de reposo.

12. La terapia fibrinolítica está indicada en:
a) IAM no Q.
b) IAM transmural.
c) Angina inestable.
d) Angor postIAM.

13. El uso de heparina en el IAM es más efectivo cuando:
a) Se usa en alta dosis.
b) Se usa en forma temprana.
c) En presencia de coágulos frescos.
d) Todo es correcto.

14. Señale lo correcto respecto a la hirudina:
a) Es un inhibidor indirecto de la trombina.
b) No evita el crecimiento del trombo.
c) No actúa sobre el trombo residual.
d) Tiene capacidad de actuar sobre la trombina ligada a la fibrina.

15. En el estudio TIMI-14 la frecuencia de flujo grado 3 a los 90 minutos fue más elevada en los tratados con:
a) Abciximab más alteplase.
b) Abciximab como única droga.
c) Alteplase como única droga.
d) No hubo diferencias significativas entre ambas.

16. Las placas ateroescleróticas en arterias de pacientes hipertensos se observan con más frecuencia en:
a) Arterias carotídeas.
b) Arterias femorales superficiales.
c) Aorta abdominal.
d) Arterias poplíteas.

17. Señale qué fármaco no recomendaría en el tratamiento de pacientes hipertensos con claudicación intermitente:
a) Bloqueantes cálcicos.
b) Betabloqueantes.
c) Alfabloqueantes.
d) Diuréticos.

18. El índice tobillo-brazo se calcula dividiendo:
a) PAS más elevada en tobillo sobre PAS más elevada en brazo.
b) PAS promedio en tobillo sobre PAS media en ambos brazos.
c) PAS más elevada en tobillo sobre PAD en brazos.
d) PAD más elevada en tobillo sobre PAS en brazos.

19. La resincronización biventricular mejoraría la función ventricular en pacientes con:
a) Insuficiencia cardíaca refractaria y taquicardia sinusal.
b) Insuficiencia cardíaca refractaria y BCRI.
c) Insuficiencia cardíaca refractaria y fibrilación auricular.
d) Insuficiencia cardíaca refractaria y extrasístoles ventriculares.

20. Señale lo incorrecto respecto a los criterios de inclusión de los pacientes en el estudio PATTECFH:
a) Pacientes en clase funcional III-IV.
b) Pacientes portadores de miocardiopatías dilatadas.
c) Pacientes con frecuencia cardíaca de menos de 50 latidos por minuto y en fibrilación auricular.
d) Pacientes con complejos QRS superiores a 120 mseg.

21. Señale lo incorrecto respecto al estudio COPERNICUS:
a) La mayoría de los pacientes estaba en clase funcional II.

b) El betabloqueante usado fue el carvedilol.
c) No mostró diferencias significativas en la mortalidad respecto del placebo.
d) Debió suspenderse prematuramente por aumento de la mortalidad.

22. El remodelado de las paredes arteriales en las grandes arterias de los hipertensos es prevalentemente:
a) Hipertrófico.
b) Eutrófico.
c) Excéntrico.
d) No existe remodelamiento.

23. El índice tobillo-brazo considerado normal es aquel que tiene valores de:
a) Mayor de 2.
b) Entre 1 y 1,30.
c) Entre 0,50 y 0,90.
d) Menos de 0,50.

24. ¿Cuál de los siguientes efectos es producido por la angiogénesis terapéutica?
a) Revierte la isquemia.
b) Acelera la cicatrización.
c) Aumenta la perfusión de los tejidos.
d) Produce todos esos efectos.

25. Los primeros factores angiogénicos fueron establecidos en procesos:
a) Inflamatorios.
b) Cardiovasculares.
c) Tumorales.
d) Degenerativos.

26. ¿Cuáles de las siguientes células participan inicialmente en el proceso de angiogénesis de los capilares?
a) Monocitos.
b) Miocitos.
c) Macrófagos.
d) Endoteliocitos.

27. De las siguientes afirmaciones, señale la correcta respecto a los factores de crecimiento fibroblástico:
a) Tienen propiedades mitogénicas.
b) Tienen alta afinidad por la heparina.
c) Tienen la capacidad de inhibir miocardiocitos.
d) "a" y "b" son correctas.

28. Señale la afirmación correcta:
a) La apoptosis es estimulada por el factor de crecimiento del endotelio vascular.
b) La permeabilidad vascular es inhibida por el factor de crecimiento del endotelio vascular.
c) El factor de crecimiento del endotelio vascular estimula la liberación de enzimas proteolíticas.
d) "b" y "c" son correctas.

29. ¿Cuál de las siguientes sustancias modula el crecimiento y remodelamiento de los vasos?
a) Angiopoyetina.
b) Heparina fragmentada.
c) Factores de crecimiento fibroblástico "huérfanos".
d) Ninguna es correcta.

30. Señalar la afirmación correcta:
a) Los IECA no sulfhidrílicos aumentan la liberación de óxido nítrico.
b) Los IECA sulfhidrílicos inhiben la liberación de óxido nítrico.
c) El óxido nítrico inhibe la angiogénesis.
d) Ninguna es correcta.

Bibliografía seleccionada

1. Kaplinsky E, Perrone S: Resincronización biventricular. ¿Nueva modalidad terapéutica en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada?
2. Luciardi HL, Berman SG y col: Destrombosis. De un pasado de fibrinólisis a un presente de destrombosis.
3. Ingaramo R, Bendersky M: Enfermedad arterial obstructiva periférica e hipertensión arterial.
4. Francés RJ: Miocardiopatía/displasia arritmogénica de ventrículo derecho: revisión del diagnóstico, pronóstico y tratamiento.
5. Vera Janavel GL, del Valle HF y col: Angiogénesis terapéutica en la cardiopatía isquémica.

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 REVAFAC
La Rioja 881
(5000) Córdoba

Firma

REVAFAC

GRILLA DE RESPUESTAS CORRECTAS

Correspondiente a Rev Fed Arg Cardiol Vol 29 - Nº 1 - 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				×

FLUOXETINA

FOXETIN® 10/20

Impulsa a la vida



El ISRS de mayor experiencia clínica mundial en:

- Depresión mayor.
- Distimia o neurosis depresiva.
- Trastorno obsesivo compulsivo (T.O.C.).
- Trastornos de la conducta alimentaria (bulimia).
- Trastornos del control de los impulsos.

FLUOXETINA

FOXETIN® 10/20

- Demostrado margen de seguridad terapéutica
- Cómoda administración en dosis única diaria

NUEVA INDICACION: **Trastorno disfórico premenstrual**

FLUOXETINA: *Primera molécula autorizada oficialmente en esta indicación.*

PRESENTACIONES:
FOXETIN: Envases conteniendo 20, 40 y 60 comprimidos ranurados.
FOXETIN 10: Envase conteniendo 30 comprimidos ranurados

Gador
Al Cuidado de la Vida

http: //www.gador.com.ar

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).

Pfizer

Mayor información a disposición en el Departamento Médico.
Virrey Loreto 2477 (1426) Bs.As., Argentina; Tel.:(011) 4788-7000

*Marca de Pfizer Inc.