REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

30º ANIVERSARIO

VOLUMEN 30 - Nº 3 JULIO-SEPTIEMBRE 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

EDITORIAL

La lucha antitabáquica a nivel mundial
Osvaldo A. Robiolo

XXI CONGRESO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

ACTUALIZACIONES

Miocardiopatía y SIDA: papel actual de la ecocardiografía
Antonio J. Pasca, Gustavo G. Pereiro, Silvia Spairani, Isabel Masuda, Hugo Lastiri

Regulación del flujo coronario en diabetes
Luis Alfonso, Marcelo F. Di Carli

ARTICULOS ORIGINALES

Estado protrombótico en pacientes chagásicos crónicos
Ramón N. Herrera, Elba Amaya, Roxana Vinciguerra, Alfredo Coviello, Roque Sant Yacumo, Fernando de la Serna, Sofía Berman, Héctor Luciardi

Valor de los ecorrealzadores en la definición del endocardio ventricular izquierdo cuando se utiliza segunda armónica tisular
Eduardo M. Escudero, Ricardo R. Ronderos, Diómedes B. Corneli, Graciela R. Reyes, Sergio Hasson, Marcelo Portis, Nora Fabris

Incidencia de la comunicación interventricular aislada en la ciudad de Salta
Alberto E. Robredo, César A. Vigo, Daniel Boccardo, Felipe J. Somoza, Felipe A. Martínez, Marcela R. Belmonte, Roberto O. Antonich

Evaluación de la quimioterapia específica en infectados chagásicos adultos en fase indeterminada con más de quince años de seguimiento
Diana L. Fabbro, Enrique D. Arias, Mirtha L. Streiger, Mónica L. Del Barco, Norberto Amicone, Hilario Miglietta

Utilidad del carvedilol en la insuficiencia cardíaca avanzada
Alejandro J. Vilchez, Víctor Arregui, Federico Giachello, Jorge Camilletti, Luis A. Castro, Pablo Pedroni

METAANALISIS

Terapéutica de la hipertensión arterial. ¿Hacia un enfoque más liberal?
Daniel Piskorz, Alicia Tommasi

FISIOPATOLOGIA

Angiotensina, arteriolas y miocardio
Daniel R. Grana, José Milei

CIENCIAS BASICAS

Apoptosis en el sistema cardiovascular: un camino hacia nuevas estrategias terapéuticas
Margarita A. Salas

CASOS CLINICOS

Tumor primario de aorta
Silvina Gil, Raúl Barcudi, Eduardo Buttore, Daniel Anauch, Pablo Baudino, Ricardo Lora Espada

MENSAJE DEL PRESIDENTE DE LA FAC

FUNDACION FAC

RECERTIFICACION DEL TITULO DE ESPECIALISTA

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

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.

1 toma al día, todos los días

Presentaciones:



40 mg x 28 comprimidos

80 mg x 28 comprimidos

Boehringer Ingelheim

REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA 30° ANIVERSARIO

Rev Fed Arg Cardiol
ISSN 0326-646X

Volumen 30 Nº 3
Julio-Septiembre 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 S. PERRONE
Cardiología Intervencionista:
JOSE VACCARO
Cardiología Nuclear:
HORACIO MACIAN
Cardiología Pediátrica:
DIEGO ESANDI
Cardiopatía Isquémica:
JULIO O. BONO
Ciencias Básicas:
ALICIA MATTIAZZI
Cirugía Cardiovascular:
HORACIO MOIRANO
Docencia:
ALEJANDRO ROBIOLO
Ecocardiografía:
ENRIQUE ALONSO
Enfermedad de Chagas:
RAFAEL MANZUR
Enfermedades Vasculares Periféricas:
CARLOS CIANCAGLINI
Epidemiología y Prevención Cardiovascular:
ALBERTO LORENZATTI
Ergometría y Rehabilitación:
RICARDO RASMUSSEN
Hipertensión arterial:
ROBERTO INGARAMO
Informática:
ARMANDO PACHER
Insuficiencia Cardíaca:
SERGIO PERRONE
Investigaciones clínicas:
RICARDO RONDEROS
Miocardiopatías:
ANTONIO J. PASCA
Recuperación Cardiovascular y Perfusión Extracorpórea:
HECTOR A. BONACORSI
Reuniones Científicas:
JUAN C. LINARES CASAS
Stroke:
CARLOS VOZZI
Técnicos y Enfermeros en Cardiología:
EDGARDO MOSCARDI

La REVISTA DE LA FAC es indizada en:
Index Internacional de Cardiología
Index Medicus Latinoamericano
Propiedad Intelectual Nº 157282
Dirección Postal: Ambrosio Olmos 820, 5000 Córdoba, Argentina
Secretaría Administrativa: Sr. Orlando Jerez, Bulnes 1004,1176 Buenos Aires, Argentina. Telefax (011) 4866-5910 y (011) 4862 0935
e-mail: Editorial FAC: edifac@fac.org.ar - **Director de la Revista**: rbreglia@arnet.com.ar - **Internet**: http://www.fac.org.ar
Producción gráfica y editorial: Eduardo Stilman y Beatriz Favieri: 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®

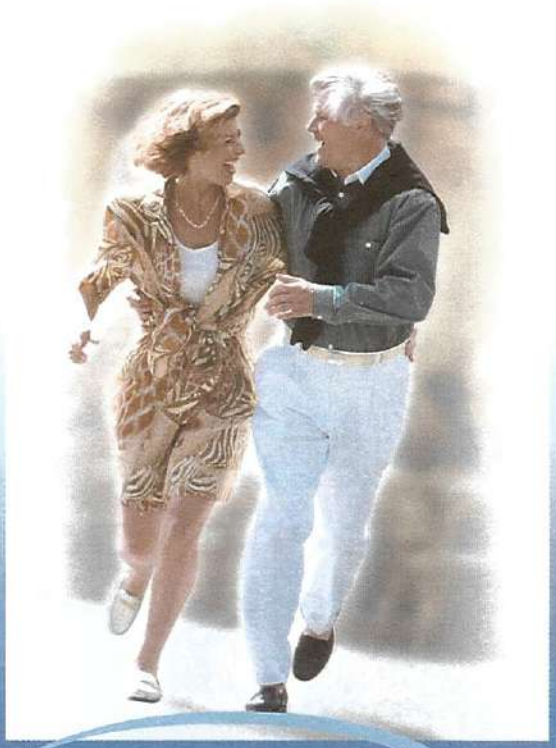
LERCANIDIPINA

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

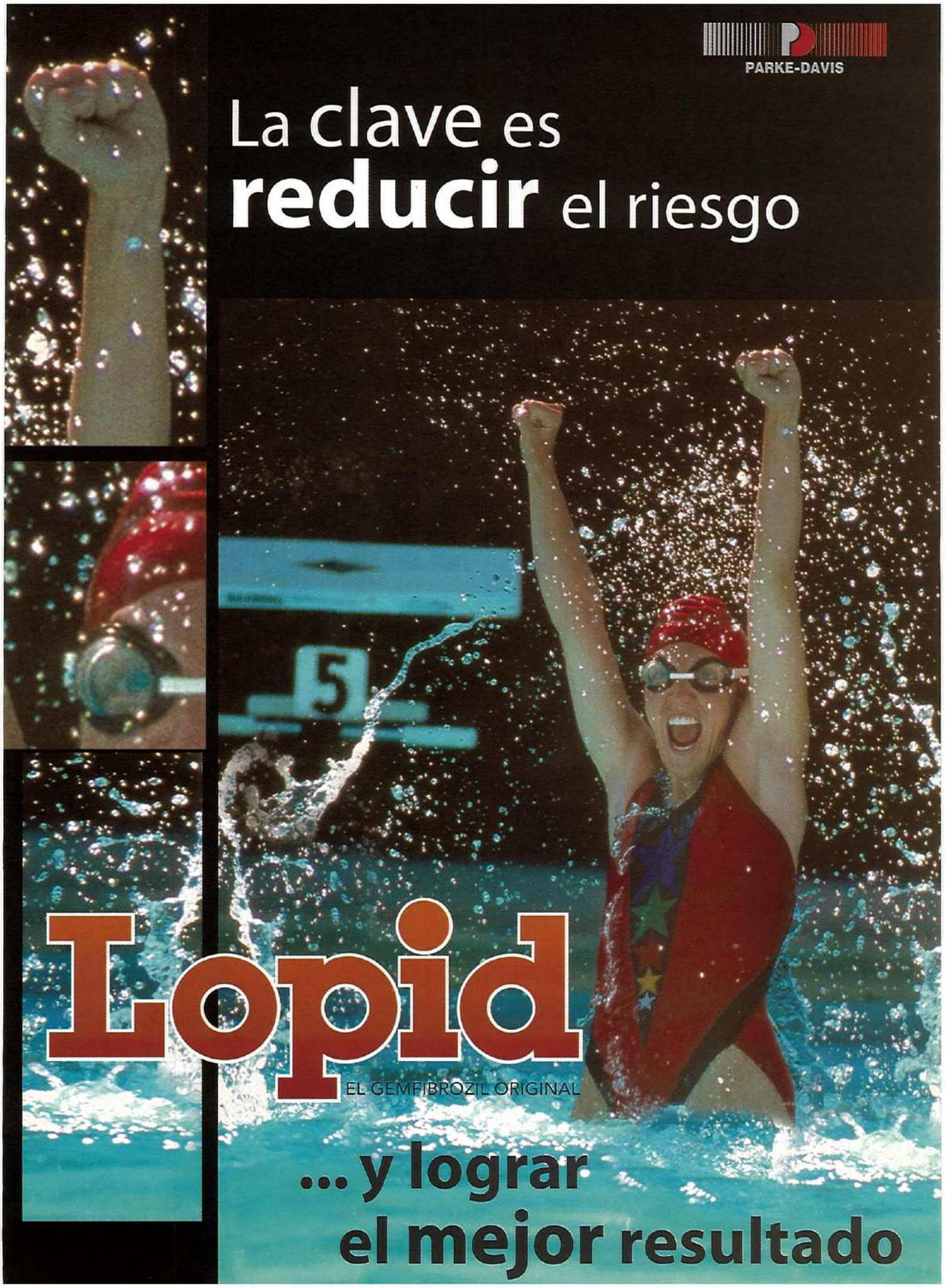
TIADYL 8 mg Envases de 15 comp.	**TIADYL 16 mg** Envases de 15 comp.
TIADYL 8 mg Envases de 30 comp.	**TIADYL 16 mg** Envases de 30 comp.

(X)-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 multirranurados 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 30° ANIVERSARIO

Rev Fed Arg Cardiol
ISSN 0326-646X

Volumen 30 Nº 3
Julio-Agosto 2001

CONTENIDO

EDITORIAL

La lucha antitabáquica a nivel mundial. *Osvaldo A. Robiolo* 421

XXI CONGRESO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

ACTUALIZACIONES

Miocardiopatía y SIDA: papel actual de la ecocardiografía. *Antonio J. Pasca, Gustavo G. Pereiro, Silvia Spairani, Isabel Masuda, Hugo Lastiri* 442

Regulación del flujo coronario en diabetes. *Luis Alfonso, Marcelo F. Di Carli* 448

ARTICULOS ORIGINALES

Estado protrombótico en pacientes chagásicos crónicos. *Ramón N. Herrera, Elba Amaya, Roxana Vinciguerra, Alfredo Coviello, Roque Sant Yacumo, Fernando de la Serna, Sofía Berman, Héctor Luciardi* 457

Valor de los ecorrealzadores en la definición del endocardio ventricular izquierdo cuando se utiliza segunda armónica tisular. *Eduardo M. Escudero, Ricardo R. Ronderos, Diómedes B. Corneli, Graciela R. Reyes, Sergio Hasson, Marcelo Portis, Nora Fabris* 473

Incidencia de la comunicación interventricular aislada en la ciudad de Salta. *Alberto E. Robredo, César A. Vigo, Daniel Boccardo, Felipe J. Somoza, Felipe A. Martínez, Marcela R. Belmonte, Roberto O. Antonich* 484

Evaluación de la quimioterapia específica en infectados chagásicos adultos en fase indeterminada con más de quince años de seguimiento. *Diana L. Fabbro, Enrique D. Arias, Mirtha L. Streiger, Mónica L. Del Barco, Norberto Amicone, Hilario Miglietta* 496

Utilidad del carvedilol en la insuficiencia cardíaca avanzada. *Alejandro J. Vilchez, Víctor Arregui, Federico Giachello, Jorge Camilletti, Luis A. Castro, Pablo Pedroni* 504

METAANALISIS

Terapéutica de la hipertensión arterial. ¿Hacia un enfoque más liberal? *Daniel Piskorz, Alicia Tommasi* 510

FISIOPATOLOGIA

Angiotensina, arteriolas y miocardio. *Daniel R. Grana, José Milei* 521

CIENCIAS BASICAS

Apoptosis en el sistema cardiovascular: un camino hacia nuevas estrategias terapéuticas. *Margarita A. Salas* 523

CASOS CLINICOS

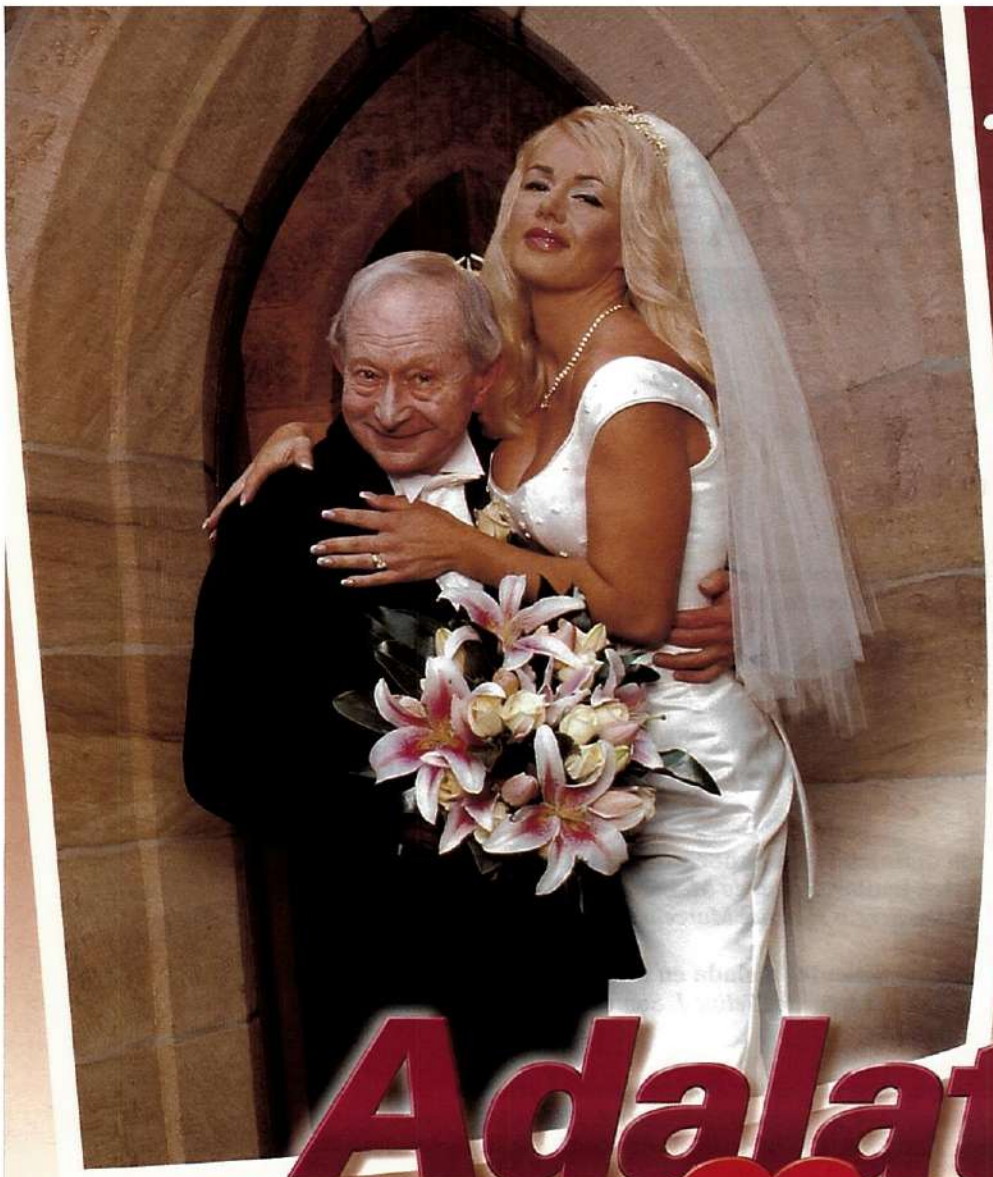
Tumor primario de aorta. *Silvina Gil, Raúl Barcudi, Eduardo Buttore, Daniel Anauch, Pablo Baudino, Ricardo Lora Espada* 533

MENSAJE DEL PRESIDENTE DE LA FAC 537

FUNDACION FAC 539

RECERTIFICACION DEL TITULO DE ESPECIALISTA 541

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES 547



...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]

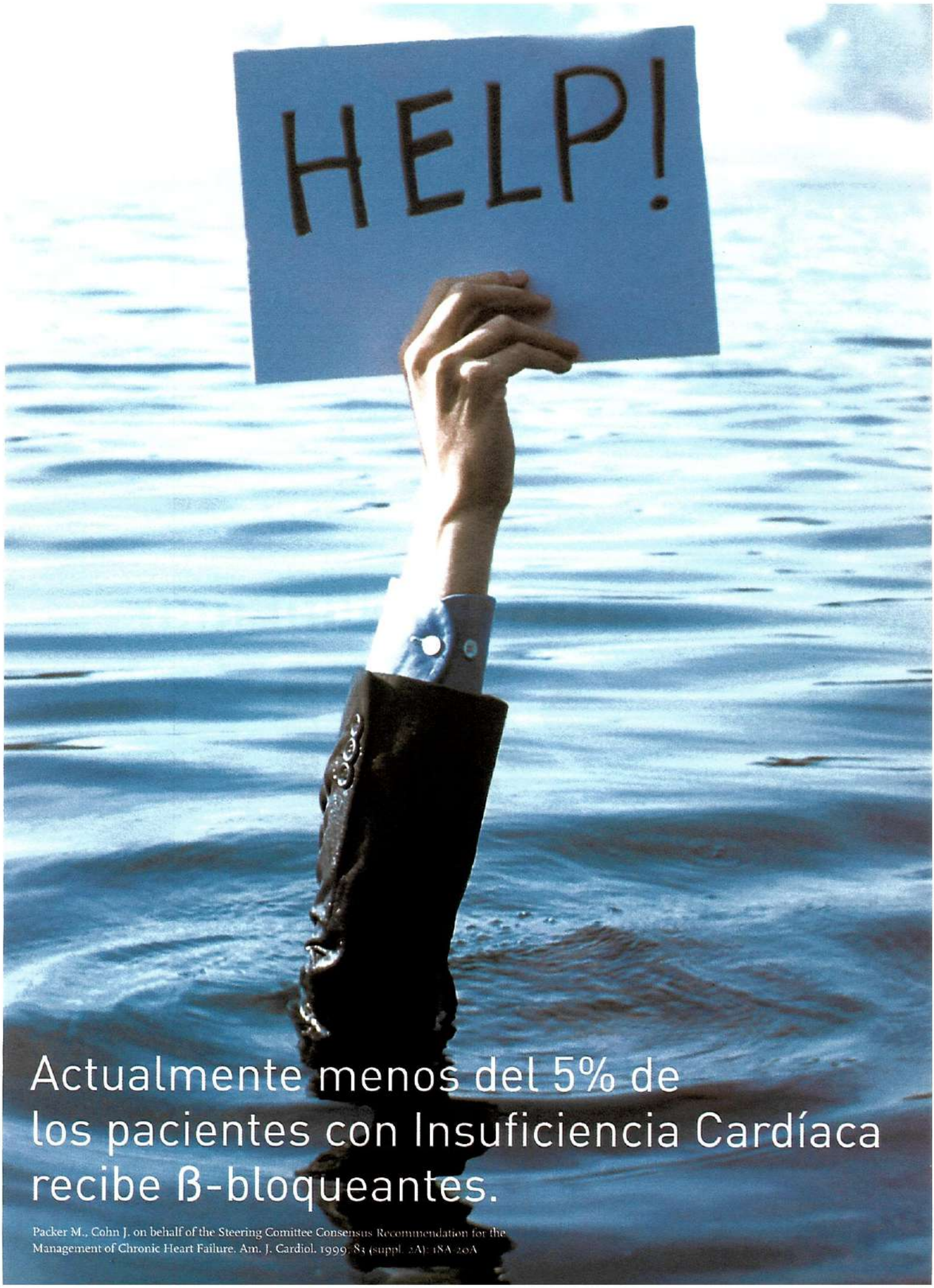
REFERENCIA: 1. BROWN MJ; PALMER CR; CASTAIGNE A; LEEUW PW DE; MANCIA G; ROSENTHAL T; RUILOPE LM; MORBIDITY AND MORTALITY IN PATIENTS RANDOMI-SED TO DOUBLE-BLIND TREATMENT WITH A LONG-ACTING CALCIUM-CHANNEL BLOCKER OR DIURETIC IN THE INTERNATIONAL NIFEDIPINE GITS STUDY: INTERVENTION AS A GOAL IN HYPERTENSION 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



Actualmente menos del 5% de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca recibe ß-bloqueantes.

Packer M., Cohn J. on behalf of the Steering Comittee Consensus Recommendation for the Management of Chronic Heart Failure. Am. J. Cardiol. 1999; 83 (suppl. 2A): 18A-20A

Maister 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



El reloj también late.
Use el tiempo a su favor.

"El tratamiento con un β-bloqueante no debe demorarse hasta que los pacientes se tornen resistentes a otro farmaco, dado que pueden morir durante ese período; y estas muertes podrían haberse evitado si la terapia β-bloqueante se hubiera iniciado antes."
Packer M., Cohn J. on behalf of the Steering Comittee Consensus Recommendation for the Management of Chronic Heart Failure. Am. J. Cardiol. 1999; 83 (suppl. 2A): 18A-20A

Dilatrend®
carvedilol
una vida · un corazón · múltiple protección

Dilatrend®-Carvedilol-6,25mg; 12,5 mg; 25 mg. **Acción Terapéutica:** Antihipertensivo-antianginoso-tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva.
Acción farmacológica: Agente cardiovascular con acción dual, betabloqueante y vasodilatadora. **Indicaciones:** Hipertensión arterial esencial - angina de pecho estable - insuficiencia cardiaca congestiva. **Posología y forma de administración:** Hipertensión arterial esencial/Angina de pecho: dosis de inicio del tratamiento es de 12,5 mg/día durante los primeros dos días. Luego se aumenta a 25 mg/día en una única toma diaria. Máximo de 50 mg/día administrados en una o dos tomas diarias. Insuficiencia cardiaca congestiva: La dosis de inicio es de 3,125 mg dos veces por día durante dos semanas. Si esta dosis es tolerada, aumentar a intervalos de dos semanas, a 6,25 mg dos veces por día, seguidos por 12,5 mg dos veces por día y luego 25 mg dos veces por día. **Efectos colaterales:** Hipotensión postural sintomática, bradicardia, mareos, cefaleas y fatiga. **Contraindicaciones:** Bradicardia severa (menos de 45-50 lat/min.), bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado, shock cardiogénico, insuficiencia cardiaca descompensada que requiera tratamiento inotrópico intravenoso, hipotensión severa (PAS <85 mm Hg), asma, insuficiencia hepatica. **Presentación:** Envases con 28 comprimidos.

Roche

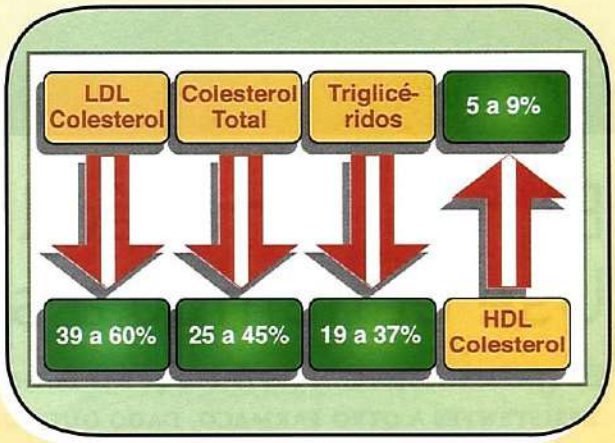
Productos Roche S.A.Q. e I.
Fray Justo Sarmiento 2350 - CP B1636AKJ - Olivos, Buenos Aires.
Se encuentra a disposición de los señores profesionales amplia información sobre composición, posología, indicaciones, contraindicaciones, efectos colaterales y secundarios, precauciones y advertencias del producto Dilatrend®. Para informaciones específicas contactar al Call Center: (011) 4762-7933/34/35/36. Impreso en la República Argentina. Sin valor comercial.

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

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

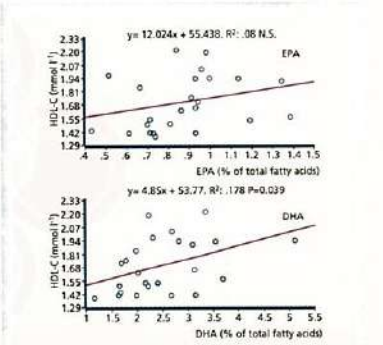
O´keefe JH Jr, Harris WS
Mid America Heart Institute of Saint Luke´s Hospital and Department of Medicine, University of Missouri Kansas City, USA.

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... "

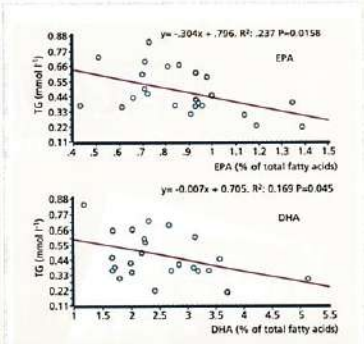


HDL
+
OMEGA 3
-
TRIGLICERIDOS

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

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

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)

SUMARIO ANALITICO - Vol 30 Nº 3 Julio-Septiembre 2001

1. EDITORIAL

La lucha antitabáquica a nivel mundial 421

The fight against smoking in the world

OSVALDO A. ROBIOLO

2. ACTUALIZACIONES

Miocardiopatía y SIDA: papel actual de la ecocardiografía 442

AIDS and cardiomyopathy. The importance of echocardiograhy

ANTONIO J. PASCA y col

La naturaleza infecciosa del SIDA y las características peculiares de su contagio han permitido su propagación veloz en el mundo, sin respetar edad, sexo, raza y condición socieconómica, constituyendo una nueva pandemia cuyos efectos deletéreos son impredecibles. La signosintomatología cardíaca puede pasar inadvertida o adosarse incorrectamente a otros órganos y/o sistemas. El rol actual de la ecocardiografía Doppler es fundamental para establecer diagnóstico, seguimiento y estrategias terapéuticas a seguir, en especial para determinar el grado de compromiso del miocardio, siendo el mejor método de detección en la actualidad. El estado de la función ventricular izquierda y/o derecha se halla afectado con frecuencia en los pacientes con SIDA. El grueso de las alteraciones ecocardiográficas que afectan al ventrículo izquierdo pertenecen a la fase subclínica de la enfermedad; parte de ellas pueden tener una restitución íntegra, pero otras finalizan en la temida miocardiopatía dilatada. La afectación ventricular derecha ocurre en una elevada proporción de pacientes y puede observarse en cualquier momento evolutivo del síndrome. La función diastólica del ventrículo derecho sufre un progresivo deterioro con el avance del mal. Si bien no hay parámetros ecocardiográficos patognomónicos del SIDA, el valor del método reside en detectar anomalías precozmente.

Regulación del flujo coronario en diabetes 448

Coronary flow regulation in diabetes

LUIS ALFONSO y col

La diabetes incrementa la morbimortalidad coronaria tanto en hombres como en mujeres. La lesión endotelial provocada por la diabetes incrementa la vasoconstricción, la trombosis, y acelera la aterogénesis en el hombre. La misma no sólo afecta las arterias epicárdicas sino también la microcirculación con menor densidad de capilares y una pérdida de la reserva vasodilatadora coronaria en un 25%. Estas alteraciones involucran por igual tanto a la diabetes tipo 1 como 2, afectando el endotelio con reducción del óxido nítrico (NO) en las arterias coronarias. La neuropatía autónoma sintomática está claramente asociada con el infarto silente y el incremento de la mortalidad cardiovascular, produciendo una respuesta vasoconstrictora paradojal al estímulo simpático independiente del grado de lesión endotelial previa. La hiperglucemia, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia reducen la producción de NO. La insulina promueve la proliferación de células musculares lisas con producción de PAI-1, las cuales acelerarían el desarrollo de la enfermedad coronaria arteriosclerótica. La protección de la enfermedad coronaria presente en la mujer premenopáusica se anula por la diabetes, llevándola a valores similares al sexo masculino debido a una disminución de la respuesta de la capacidad vasodilatadora del 35% en comparación con premenopáusicas no diabéticas. Asociada frecuentemente a otros factores de riesgo como la HTA, dislipemia, etc., la diabetes eleva la carga isquémica ante cualquier aumento de la demanda, aún ante la ausencia de enfermedad de las arterias epicárdicas. Todo ello conlleva un claro aumento del riesgo de infartos cardiovasculares en los pacientes diabéticos.

3. ARTICULOS ORIGINALES

Estado protrombótico en pacientes chagásicos crónicos 457

Prothrombotic state in chronic chagasic patients

RAMON N. HERRERA y col

En chagásicos crónicos (ChCr) es frecuente la formación de trombos con potencial embolígeno, debiendo alterarse los componentes de la tríada de Virchow (TrV): lesión endotelial, estasis e hipercoagulabilidad (H). El objetivo de este estudio fue evaluar la TrV a nivel periférico (NP) en voluntarios sanos (VS) y en ChCr. Se incluyeron 22 VS y 44 ChCr con hemoaglutinación y TIF (test de inmunofluorescencia) positivos, en clase funcional I-II, clasificación de miocardiopatía ChCr-1985, sin enfermedad tromboembólica, insuficiencia venosa profunda, sin trombos intracardíacos, laboratorio de rutina anormal u otra enfermedad de base, coagulograma anormal, sin factores de riesgo trombóticos no trombofílicos y sin fibriloflutter auricular crónico. Se estudió la TrV en miembros inferiores analizando: 1) estructura de la pared venosa (PV) de vena dorsal del pie con macroscopía (M), microscopía óptica (MO) y electrónica (ME) en 8 VS y 11 ChCr; 2) estasis sanguíneo (ES) por distensibilidad venosa con pletismografía hidráulica (PH) en 44 ChCr y 22 VS; y 3) estado de H por marcadores precoces de activación trombínica: fragmento 1+2 (F1+2) y complejo ATM (marcadores de activación trombínica) por ELISA, en 44 ChCr y 22 VS. La estructura de la PV por M y MO no mostró diferencias estadísticamente significativas (DES) entre VS y ChCr. En ChCr, se comprobó: 1) por ME, indemnidad estructural endotelial, y en la capa media de la PV aumento de tamaño del espacio intercelular



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

por aposición de colágeno, con vacuolización celular y fibras musculares densas; 2) ES alterado, por PH, sin DES; y 3) DES ($p < 0,005$) en los niveles de F1+2, y del complejo ATM. En conclusión, al desagregar la TrV a NP, el aumento de F1+2 y del complejo ATM avalaría la hipótesis de un estado protrombótico en estadios precoces de la EChCr.

Valor de los ecorrealzadores en la definición del endocardio ventricular izquierdo cuando se utiliza segunda armónica tisular 473

Value of the contrast-echo in the left ventricular endocardial definition when using tissue-second harmonic

EDUARDO M. ESCUDERO y col

El conocimiento del estado de la función ventricular izquierda es muy importante para la definición de conductas terapéuticas, para la estratificación del riesgo y para determinar el pronóstico en las afecciones cardíacas. La utilidad de la ecocardiografía en esa evaluación es indudable, aunque utilizando transductores transtorácicos no se obtienen imágenes adecuadas en el 10%-15% de los pacientes. Recientemente se han impulsado distintas modalidades para la obtención de las imágenes, con el fin de mejorar la identificación de los bordes endocárdicos y disminuir esas limitaciones. Utilizando dos de esas nuevas modalidades (ecorrealzadores y análisis de la señal reflejada por segunda armónica) evaluamos la capacidad de las mismas para mejorar la identificación del endocardio en un grupo de pacientes enviados para un estudio diagnóstico por diferentes causas. Se evaluaron 22 pacientes consecutivos, 13 hombres y 9 mujeres, con edad promedio de 65,6 ± 10 años, realizando en cada caso un ecocardiograma 2D con segunda armónica antes y después de administrar PESDA como ecorrealzador (infusión continua endovenosa de 20 ml a 2-5 ml/min). Se obtuvieron imágenes desde la ventana paraesternal (eje corto) y la apical (eje largo, 2 y 4 cámaras) analizadas posteriormente por 2 observadores independientes. Se usó la segmentación convencional (16 segmentos) para la lectura de las imágenes y un puntaje cualitativo para la identificación del endocardio ventricular izquierdo (2 óptima, 1 regular y 0 no visualización). Establecido el puntaje en cada segmento fueron sumados y divididos posteriormente por 16 (total de segmentos) en cada paciente, obteniendo así el índice de visualización del endocardio (IVE). Al analizar a la totalidad de los pacientes, el IVE fue similar para la lectura con segunda armónica (2ªA) solamente o con 2ªA + contraste (C) (2ª A: 1,82 ± 0,37; C: 1,96 ± 0,13; p = NS). Cuando se estudió el valor del IVE segmento por segmento se observó que el C mejoró la identificación del endocardio principalmente en los segmentos apicales (inferior 2ªA: 1,63 ± 0,65; C: 1,86 ± 0,35 [$p < 0,02$]; lateral 2ªA: 1,59 ± 0,66; C: 1,90 ± 0,29 [$p < 0,01$]; septal 2ªA: 1,63 ± 0,65; C: 1,90 ± 0,29 [$p < 0,03$]). La lectura independiente de los 22 pacientes (704 segmentos, 2 estadios cada paciente) mostró concordancia en el 91% de los segmentos (639/704) cuando se analizó la lectura globalmente. Al observar separadamente el análisis hecho con 2ªA y con C se comprobó que la concordancia era mayor al utilizar el segundo método (kappa 2ªA: 0,20; C: 1). Los resultados analizados indican que a la más precisa identificación del endocardio del ventrículo izquierdo se añade, cuando se analizan imágenes con segunda armónica, una mayor capacidad para identificar los segmentos apicales y mayor coincidencia en la lectura luego de administrar contraste, destacando el rol de los ecorrealzadores dentro de las herramientas del método para mejorar su exactitud diagnóstica.

Incidencia de la comunicación interventricular aislada en la ciudad de Salta 484

Incidence of isolated ventricular septal defect in the city of Salta

ALBERTO E. ROBREDO y col

Para determinar si en la ciudad de Salta la incidencia de la comunicación interventricular (CIV) aislada es similar o más elevada que la referida por la literatura internacional, y analizar los factores epidemiológicos asociados con su presencia, se estudiaron, en forma prospectiva, a todos los nacidos vivos en el Hospital materno Infantil de Salta, con CIV aislada, desde el 1 de julio de 1997 al 1 de julio de 1998. El diagnóstico se realizó por examen clínico y por ecocardiograma Doppler. A todas las madres se les realizó una encuesta de los factores de riesgo epidemiológico para el desarrollo de CIV. Un número igual de recién nacidos vivos y sanos conformaron el grupo control. En el año en estudio hubo 6.914 nacidos vivos y 134 CIV aisladas (incidencia del 19,3 por mil). Fueron musculares: 115 (85,8%); perimembranosas: 18 (13%); subaórticas: 1 (0,74%); de tamaño pequeño 127 (94,7%). El tiempo medio de diagnóstico fue de 2,8 días. En el seguimiento se constató el cierre espontáneo de la CIV en el 98% de las musculares y en el 46% de las perimembranosas, con un tiempo medio de cierre de 56 y 106 días respectivamente. Hubo un cierre quirúrgico y dos óbitos. En el grupo CIV fue más frecuente la asociación con vivienda próxima a depósito de residuos mal saneados ($p < 0,0009$), edad materna mayor que la paterna ($p < 0,004$), virosis en el embarazo ($p < 0,001$), contacto con pinturas ($p < 0,07$), y en el grupo control la hipertensión en el embarazo ($p < 0,01$). En conclusión, en el Hospital Materno Infantil de Salta la cardiopatía congénita más frecuente fue la CIV aislada, con una incidencia superior a la referida por la literatura. Predominó la CIV de tipo muscular, de pequeño tamaño, con un alto porcentaje de cierre espontáneo. Diversos factores fueron asociados con su presencia.

Evaluación de la quimioterapia específica en infectados chagásicos adultos en fase indeterminada con más de quince años de seguimiento 496

Evaluation of specific treatment in the indeterminate phase of Chagas'disease throughout a follow-up of more than 15 years

DIANA L. FABBRO y col

La eficacia de las drogas tripanocidas en los adultos chagásicos no agudos es discutida. Como la enfermedad de Chagas es de lenta progresión es necesario realizar el seguimiento de los infectados durante un tiempo prolongado. Se estudió el com-

Vitamina E 400 U.I.

Senexon® E

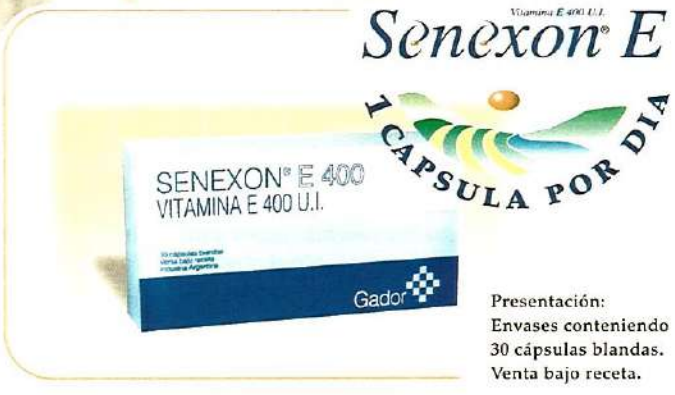
Unico antioxidante con vitamina E de origen natural



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.

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



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

portamiento evolutivo clínico-serológico de chagásicos en fase indeterminada, no tratados y tratados con nifurtimox/benznidazol, durante un seguimiento de quince años o más, en un área de baja endemicidad. La población estudiada (n = 101; edad ≥ 14 y ≤ 43 años) tenía al ingreso serología positiva, ECG y Rx de tórax normales. Se realizaron controles bianuales: clínicos, serológicos (HAI; AD; IFI) y parasitológicos (xenodiagnóstico). Cincuenta pacientes fueron tratados con drogas tripanocidas y 51 permanecieron sin tratamiento. Durante el seguimiento presentaron alteraciones compatibles con miocardiopatía chagásica crónica el 4% (2/50) de los pacientes tratados y el 13,8% (7/51) de los no tratados. En 30/44 infectados tratados se demostró parasitemia previa; con posterioridad fueron negativos. Los sueros de los pacientes del último control fueron titulados simultáneamente por inmunofluorescencia indirecta. La media geométrica de los tratados fue 45,1 mientras que la de los no tratados fue 94,8 ($p < 0,005$). Se observó una disminución de títulos serológicos estadísticamente significativa y una mejor evolución clínica en los pacientes tratados en relación con un grupo similar de infectados que no recibieron tratamiento antiparasitario específico.

Utilidad del carvedilol en la insuficiencia cardíaca avanzada 504

Usefulness of carvedilol in advanced cardiac heart failure

ALEJANDRO J. VILCHEZ y col

El objetivo del presente estudio fue evaluar la tolerancia al carvedilol (CA) y sus efectos sobre la capacidad funcional (CF) y la función ventricular izquierda en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Entre marzo de 1998 y marzo de 2000 fueron tratados con CA 24 pacientes (P), siendo incluidos en el estudio aquellos con ICC grado III de la New York Heart Association, fracción de eyección (FE) < 35% y tratamiento convencional para la ICC. Se valoraron los síntomas, se les realizó un ventriculograma (VGR) y un test de caminata de 6 minutos al comienzo del estudio. Posteriormente los P fueron medicados con CA. A los 6 meses fueron evaluados nuevamente con un test de caminata y un VGR. De los 24 P tratados, 5 no toleraron el CA por progresión de la ICC, uno de ellos obitó a los 3 meses del tratamiento y otro debió ser apartado del estudio por presentar un accidente cerebrovascular. Los 18 pacientes (75%) que continuaron el tratamiento por seis meses mejoraron la CF, pasando 6 de ellos de CF III a CF I y 12 de CF III a CF II; la FE por VGR mejoró de 25,1% a 32,6%; la distancia de la caminata de 6 minutos se incrementó de 330 a 401 m. En conclusión, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada toleró el CA. Hubo además una mejoría estadísticamente significativa de la función ventricular izquierda y de la distancia de marcha en los 6 minutos, a los 6 meses de tratamiento con CA comparado con el basal.

4. METAANALISIS

Terapéutica de la hipertensión arterial. ¿Hacia un enfoque más liberal? 510

The treatment of hypertension

DANIEL PISKORZ y col

En la década de los '80 quedó claramente establecida la necesidad de tratar a los pacientes hipertensos arteriales con diuréticos y betabloqueantes. Para fines de esa década y comienzo de los '90 nuevas familias de drogas, como los bloqueantes de los canales de calcio, los inhibidores de la enzima conversora y los alfabloqueantes, se incorporaron al arsenal terapéutico; sin embargo recién entre 1999 y 2000 se publicaron la mayor parte de los ensayos clínicos controlados que analizan los resultados de estas drogas en cuanto a puntos finales duros. En el presente metaanálisis se compara la utilidad clínica de las viejas drogas antihipertensivas, considerando entre ellas a los diuréticos y los betabloqueantes, con las denominadas más modernas, como los inhibidores de la enzima conversora, los bloqueantes de los canales de calcio y los alfabloqueantes. Se analizan ocho estudios estrictamente randomizados que incluyeron a 58.000 pacientes de los cuales 2.700 fallecieron, 1.900 presentaron insuficiencia cardíaca, 2.400 padecieron un accidente cerebrovascular y 1.500 evidenciaron un infarto de miocardio en un período de seguimiento de entre 2 y 8,4 años. El análisis estadístico se efectuó según el método de Mantel y Haenszel. Comparando mortalidad total, tratamiento convencional *versus* bloqueantes de los canales del calcio el riesgo relativo fue 1 con un intervalo de confianza del 95% entre 0,90 y 1,11; *versus* inhibidores de la enzima conversora el riesgo relativo fue 1,03 con un intervalo de confianza del 95% de 0,92 a 1,16; y *versus* alfabloqueantes el riesgo relativo fue 1,02 con intervalo de confianza del 95% entre 0,91 y 1,14. Se detectaron diferencias en el límite de la significación estadística en accidentes cerebrovasculares: tratamiento convencional *versus* bloqueantes de los canales de calcio, riesgo relativo 0,87, intervalo de confianza del 95% de 0,76 a 0,99 a favor de los últimos; y en infarto de miocardio: tratamiento convencional *versus* bloqueantes de los canales de calcio, riesgo relativo 1,19 con un intervalo de confianza del 95% entre 1,01 y 1,37 a favor de los primeros. En cambio se objetivaron diferencias claras en insuficiencia cardíaca confrontando tratamiento convencional *versus* alfabloqueantes, con un riesgo relativo de 2,10 y un intervalo de confianza del 95% de 1,83 a 2,40. Se concluye que hasta el presente las nuevas y las viejas drogas han demostrado similar eficacia en el tratamiento de los pacientes hipertensos arteriales para reducir puntos finales duros; sin embargo, ninguno de los estudios discutidos incluye más de 1.000 pacientes en cada uno de los puntos finales, lo que podría explicar esta ausencia de diferencias.

5. FISIOPATOLOGIA

Angiotensina, arteriolas y miocardio 521

Angiotensin, arterioles and myocardium

DANIEL R. GRANA y col

La remodelación vascular es un proceso activo, generalmente adaptativo, de cambios estructurales que involucran al creci-

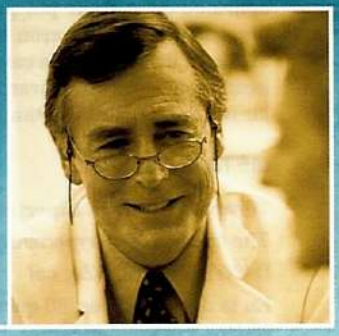
losartan

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

miento, muerte, proliferación y migración celular y a la producción o degradación de sustancias de la matriz extracelular arterial, lo cual es regulado dinámicamente por la interacción de factores de crecimiento, sustancias vasoactivas y estímulos hemodinámicos. La hipertensión arterial provoca en los vasos de resistencia un engrosamiento de su pared, disminuyendo la luz de los vasos, mientras que en las arterias menores la alteración no involucra al crecimiento vascular ni a la hipertrofia de las células musculares lisas sino que puede deberse al remodelado de las paredes arteriolares. Esta nueva disposición de la estructura arteriolar se denomina "remodelado eutrófico" y es responsable, al menos en la rata hipertensa, de todos los cambios vasculares de la enfermedad. El sistema renina-angiotensina juega un papel fundamental en la HTA y en otras enfermedades cardiovasculares. La angiotensina II es también muy importante en la génesis de la hipertrofia cardíaca y, sintetizada localmente, es un importante modulador de la función y de la estructura tisular.

6. CIENCIAS BASICAS

Apoptosis en el sistema cardiovascular: un camino hacia nuevas estrategias terapéuticas 523

Apoptosis in the cardiovascular system: a pathway to new therapeutic strategies

MARGARITA A. SALAS

La apoptosis es un tipo de muerte celular que difiere de la necrosis por ser genéticamente regulado, caracterizado por la activación de proteasas específicas (caspasas), que le confieren a la célula una morfología especial y que finaliza en la fagocitosis de la misma sin infiltrado inflamatorio. En el sistema cardiovascular, como en otros sistemas del organismo, este tipo de muerte es un fenómeno fisiológico durante el desarrollo embrionario y fisiopatológico en la vida adulta. En el primer caso permite la eliminación de estructuras vestigiales, control del número de células y remodelamiento. Su aparición y posible participación en la fisiopatología de diversas enfermedades cardíacas ha comenzado a ser estudiada recientemente. En el infarto de miocardio, si bien la mayoría de las células del área infartada son necróticas, el fenómeno apoptótico observado en el borde y regiones lejanas al infarto participa en el remodelamiento postisquémico. En la placa aterosclerótica el proceso apoptótico que involucra a varios tipos celulares puede llevar a la formación de calcificaciones, trombosis y ruptura de la placa. Se han identificado genes que favorecen el proceso apoptótico (Bax, Bad) y otros que lo inhiben (bcl-2, bcl-x). El grado de expresión de unos y otros varía en las diversas situaciones patológicas. Si bien son muchos los interrogantes por contestar sobre este proceso (su iniciación, duración, regulación), han comenzado a evaluarse nuevas estrategias terapéuticas destinadas a inducir las vías antiapoptóticas o inhibir los estímulos y vías proapoptóticos. Este trabajo es una revisión de los conocimientos actuales sobre el papel de la apoptosis en el desarrollo y la fisiopatología cardiovascular y de las terapéuticas basadas en la regulación de este proceso.

7. CASOS CLINICOS

Tumor primario de aorta 533

Primary tumor of the aorta

SILVINA GIL y col

Se describe el caso de un paciente de 40 años, sin antecedentes cardiovasculares, tabaquista leve, con antecedentes familiares de diabetes, que en el transcurso de dos años evolucionó con episodios clínicos de embolismo periférico a nivel mesentérico y de miembros inferiores. Presentó, además, un episodio de pericarditis catalogada como idiopática, edema bilateral de miembros inferiores y derrame pleural con características de trasudado, sin elementos sugestivos de proceso maligno. El ecocardiograma transesofágico mostró una tumoración móvil, pediculada, en aorta torácica descendente, observándose, por resonancia magnética, una imagen sólida en la cara anterior de la aorta descendente. Luego de su extirpación quirúrgica, el tumor se tipificó anatomopatológicamente como un sarcoma intimal de aorta.

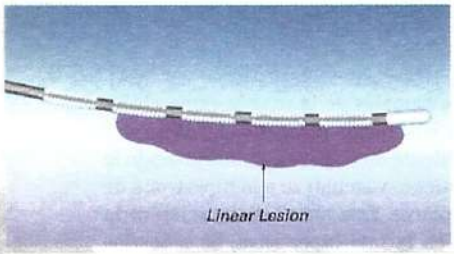
8. MENSAJE DEL PRESIDENTE DE LA FAC 537

9. FUNDACION FAC 539

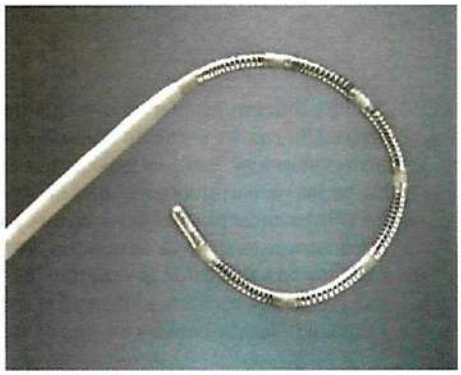
10. RECERTIFICACION DEL TITULO DE ESPECIALISTA 541

11. INSTRUCCIONES A LOS AUTORES 547

The first surgical RF system for creating linear lesions



Radiofrequency (RF) Energy
- Clinically proven in surgery for many years
- Creates uniform, consistent lesions





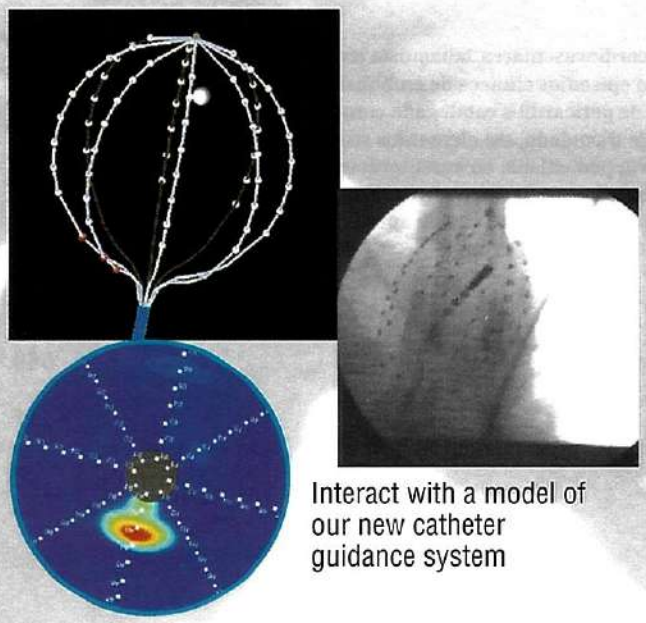
Multiple Electrode Design
- Variable lesion length, 10mm to 95mm
- Any combination of electrodes can be selected

Malleable Shaft
- Easy for surgeon to form into shape
- Enables optimal tissue contact
- Shape is stable during use

Advanced Temperature Control
- 2 temperature sensors per electrode
- Power distributed to each electrode individually
- Temperature control loop runs 50 times per second
- Accurate to 5°C of set temperature

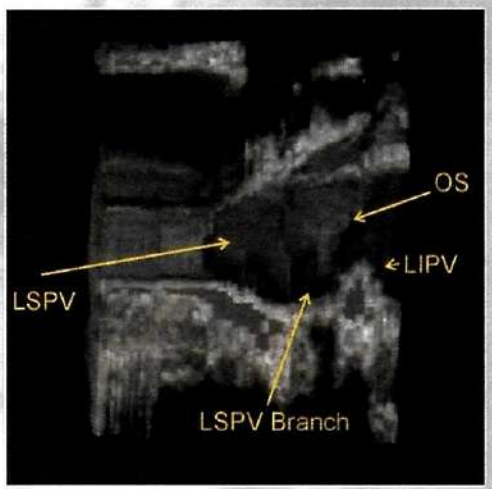
Constellation®/QMS2

Single Beat Mapping for Focal Arrhythmias



Interact with a model of our new catheter guidance system

Animated 3-D Reconstruction of Cardiac Anatomy



Preview next-generation technology for Intracardiac Echo currently in development

Boston Scientific
EP TECHNOLOGIES™

TECNOLOGIA MEDICA EP • EP TECHNOLOGIES
Distribuidor autorizado por **Boston Scientific**
Av. Córdoba 2390, 11º "A", Buenos Aires
Tel/fax: (011) 4953-1049

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

CLOCKING

PRESUROMETRO DE MUÑECA



El equipo más pequeño, económico y completo del mercado

Medición 24 horas en forma automática a intervalos de 30 minutos de fácil colocación y lectura

Con lector infrarrojo y software de datos almacenados

De origen alemán, aprobado por la Comunidad Europea con certificado de calidad ISO 9001



Presumed Tel: 154-412-9329
4821-7297

clocking@hotmail.com

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

La lucha antitabáquica a nivel mundial

OSVALDO A. ROBIOLO*

Sobre las bases de que el tabaquismo no es un "hábito" sino una "adicción" y que en la actualidad constituye una de las mayores causas de muerte en todo el mundo, las principales organizaciones no gubernamentales en el mundo dedicadas a la prevención de las enfermedades cardiovasculares, especialmente las que son pioneras en la lucha antitabáquica, han señalado los fundamentos necesarios para tratar de erradicar esta adicción.

Como en todas las áreas de la prevención cardiovascular, el pilar fundamental es comenzar por la educación antitabáquica en los niños y adolescentes. Los datos recientes revelados por la Fundación Interamericana del Corazón, en base a cifras obtenidas en Europa, Norteamérica y América Latina, sugieren que casi el 30% de los adolescentes han optado por fumar. En un trabajo epidemiológico realizado por la fundación FAC en la facultad de medicina de Rosario, el 36,5% de los ingresantes a la misma fuman, el 5% son ex fumadores y la edad promedio de comienzo de la adicción es 15,3 años.

La Directora Ejecutiva del UNICEF, Carol Bellamy, afirma que "los niños tienen absoluto derecho a ser protegidos contra los efectos secundarios del tabaco, incluyendo el mal gasto de dinero de la familia que podría utilizarse en educación y cuidado médico del niño, además de los problemas que puede crear a dicha familia la muerte prematura del adulto a cargo de la misma, por causa del tabaco".

La Fundación Interamericana del Corazón está desarrollando un programa titulado "Salud del corazón para los niños de América Latina", diseñado para mejorar la salud en las escuelas. La abolición del consumo del tabaco es un componente vital del programa.

La Fundación FAC ha puesto en marcha, en los últimos 5 años, un plan de educación para el control de las enfermedades cardiovasculares en los colegios de Rosario y piensa extender este programa a todo el país mediante una red de educadores en los colegios argentinos, tal como ya lo ha hecho con respecto a la Recuperación Cardiopulmonar.

En Brasil, una coalición de gobiernos y organizaciones no gubernamentales, que incluye a la fundación Brasileña del Corazón (FUNCOR), ha planeado un programa de educación denominado "Corazón late feliz" en los niños, utilizando los personajes creados por Mauricio de Sousa y que se difundirá a través de la transmisión satelital a 50.000 escuelas públicas del país.

En Canadá se desarrolló un programa denominado "Niños que saben del corazón" ("*Heart Smart Kids*"), diseñado para chicos de 9 a 12 años. Una sección llamada "Señales de humo" está dedicada al tabaquismo.

En Chile se fomenta la prevención cardiovascular en escuelas primarias y secundarias con el programa "Mírame".

En USA, la *American Heart Association*, mediante el programa "*Heart Power*" enseña a los niños a cuidar el corazón, comer bien, no fumar y hacer ejercicios.

La Fundación Venezolana del Corazón, con un programa que tiene al maestro de escuela como figura principal, encara la lucha de la prevención en general y la antitabáquica en particular.

Vista la importancia de la educación en los colegios primarios y secundarios es muy relevante conocer los programas sobre tabaquismo en las escuelas de medicina. Los investigadores de la Facultad de Medicina Comunitaria de la Universidad de Gales señalaron los inconvenientes que hallaron en las Facultades de Medicina:

a) Dificultad en motivar a los estudiantes y falta de entusiasmo del personal administrativo.

b) Problemas administrativos tales como la falta de cooperación y coordinación entre los departamentos de Medicina.

c) Falta de conocimiento y entrenamiento para la enseñanza de las enfermedades relacionadas con el uso del tabaco y las técnicas de abandono del mismo.

d) Falta de legislación gubernamental que restrinja el fumar en lugares públicos.

*Presidente de la Fundación FAC
Dirección postal: Mendoza 909. 2000 Rosario.
E-mail: fundafac@infovia.com.ar

Es interesante conocer que en Norteamérica (Canadá, México y USA), en las facultades de medicina, el 14% enseña un módulo específico relacionado al tabaco, el 53% integra esta enseñanza a otras disciplinas y el 62% carece de una aproximación sistemática a la educación antitabáquica. En Sudamérica, el 14% enseña un módulo específico relacionado con el tabaco, el 37% lo integra a otras enseñanzas y el 72% o no indica una aproximación específica a la organización antitabáquica o la ignora totalmente.

El subcomité de las facultades de Medicina de la Fundación Interamericana del Corazón, dirigido por el Dr. Eduardo Morales Briceño, de Caracas, Venezuela, insta a:

a) Capacitar a los miembros del profesorado y estudiantado acerca del tabaco.

b) Someter a una encuesta al profesorado y estudiantado acerca del uso del tabaco.

c) Promover los mecanismos necesarios para incorporar el abandono del fumar en programas claves de la facultad de medicina

d) Explorar otros mecanismos para el control del tabaquismo en los programas terciarios de Ciencias de la Salud, como por ejemplo el desarrollo de normas para promover ambientes libres de humo.

En nuestro país, el distrito La Plata de la Fundación FAC, a través del estudio de prevención VARIG y de sus organizadores, ha conseguido que se declare a la Facultad de Medicina de La Plata como "Facultad sin humo de tabaco". Ojalá éste sea el primer paso a imitar en todas las facultades de medicina del país.

No solamente debemos enfocar nuestros esfuerzos en la lucha antitabáquica hacia la prevención de la adicción al tabaco desde la niñez y en conseguir que las facultades de medicina sean ejemplo de abandono del vicio, sino que debemos tratar de obtener una gran disminución de fumadores en el mundo. Porque como lo señaló la Segunda Conferencia Europea y Primera Conferencia Iberoamericana de Tabaco y Salud realizada en Las Palmas de Gran Canaria, España, en febrero de 1999, "a menos que un gran número de personas deje de fumar en los próximos 20 años, a nivel mundial, 100 millones de ellas fallecerán a causas de enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco en el año 2020".

Esta Segunda Conferencia enfatiza el objetivo de un "Siglo XXI sin tabaco" y basándose en la educación, la política pública, la economía y la investigación propone a los gobiernos, las organizaciones internacionales, las organizaciones no gubernamentales, así como al público en general, a unirse entre sí para incrementar medidas económicas y legislativas globales que incluyan:

1) Armonizar al máximo las políticas de publicidad y promoción relacionadas con el tabaco.

2) Aumentar el precio de todos los productos del tabaco por encima de la tasa de inflación y de la tasa de incrementos de ingresos, excluir los productos del tabaco de los índices de precios y dedicar al menos el 1% de los ingresos de las tasas sobre el tabaco a actividades relaciones al control del tabaquismo.

3) Regular todos los productos del tabaco al menos con la misma intensidad que se aplica con los productos farmacéuticos y por supuesto, el acceso de menores al uso de tabaco.

4) Proteger a los no fumadores de la exposición involuntaria convirtiendo todos los lugares públicos, de trabajo y los hogares en sitios libres de humo.

5) Respaldar y facilitar el desarrollo e implementación de un convenio a nivel internacional para el control del tabaco que incluya medidas decisivas del control del contrabando del tabaco; que elimine la publicidad entre fronteras, incluyendo Internet; que elimine las ventas libre de impuesto; y que implemente una política de comercio que reconozca el daño a la salud pública causado por el tabaco.

6) Eliminar todas las subvenciones al cultivo del tabaco, su manufactura y distribución.

7) Potenciar la investigación dirigida a prevenir que los niños y adolescentes se inicien en el consumo de productos del tabaco, asegurando que todos los programas de cesación y tratamiento de la adicción estén basados en la evidencia científica.

Aún resta un largo camino hacia la abolición o importante reducción de la adicción tabáquica pero, felizmente, son cada vez más numerosas las organizaciones no gubernamentales que buscan la concientización de esta epidemia en la comunidad y tratan de hallar los medios más eficaces para su erradicación. La Fundación de la Federación Argentina de Cardiología se encuentra entre ellas.

Bibliografía

Comité de Epidemiología de la Fundación FAC. Tabaquismo en la Facultad de Ciencias Médicas de Rosario. Relevamiento Epidemiológico. Mendoza 909- 2000 Rosario.

Fundación FAC. La Educación Antitabáquica en los niños. Rev Fed Arg Cardiol 2000; 29: 263.

La Educación Antitabáquica en los niños. Boletín de la Fundación Interamericana del Corazón- Corazones de América. Enero- Marzo. Pág. 6- Año 2000.

Programas sobre Tabaquismo en las Escuelas de Medicina. Boletín de la Fundación Interamericana del Corazón- Corazones de América. Enero- Marzo. Pág. 2- Año 2000.

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



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

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente	Dr. Hugo Lastiri
Vicepresidente 1º	Dr. Jorge Iravedra
Vicepresidente 2º	Dr. Ricardo Peñalva
Secretaria General	Dra. Susana Lopardo
	Dr. Antonio Pasca
Tesorero	Dr. Gustavo Pereiro
Vocales	Dr. Alberto Acampora
	Dr. Antonio Fagale
	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	
Coordinador General	Dr. Edgardo Kaplinski	
Miembros	Dr. Alberto Brondino	Dr. Carlos Paterno
	Dr. Sergio Chekherdemian	Dr. Oscar Pisano
	Dr. Alberto Domynas	Dr. Antonio Provenzal
	Dr. Daniel Flichtentrei	Dr. Daniel Ricon
	Dr. José Luis Galarza	Dr. Ricardo Ronderos
	Dr. Mario Giaccone	Dr. Pablo Spada

SECRETARÍAS

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

INVITADOS EXTRANJEROS

Ramón Brugada, M.D. - USA	**Daryl Gress, M.D. - USA**	**Gerald M. Pohost, M.D. - USA**
Vasken Dilsizian, M.D. - USA	**Prof. Carl Keen, M. D. - USA**	**Francisco Puga, M.D. - USA**
Roberto Ferrari, M.D. - Italia	**Bijoy Khandheria M.D. - USA**	**Jamil Tajik, M.D. – USA**
Valentín Fuster, M.D. - USA	**Prof. Sabino Liceto M.D. - USA**	**Dorothy Vatner, M.D. - USA**
Mihai Gheorghiade, M.D. - USA	**Mario Maranhao, M.D. - Brasil**	**Stephen F. Vatner, M.D. – USA**
Mario Golocovsky, M.D. - USA	**Christopher O' Connor, MD -**	**Frans Wackers, M.D. - USA**

ACTIVIDADES

CONFERENCIAS - MESAS REDONDAS - SIMPOSIOS AUSPICIADOS - CONTROVERSIAS
CURSOS DE ACTUALIZACIÓN - ALMUERZOS CON EXPERTOS -TALLERES DE TRABAJO
SESIONES PARA TÉCNICOS Y ENFERMEROS - SIMPOSIOS EDUCATIVOS CLIN –FAC (**)

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 Cardiaca - 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, Dieta y Cardiopatías - Impotencia sexual y corazón - Emergencias Cardiovasculares – Informática Aplicada - Stress Corazón

LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

Farmacología Clínica - Hemodinamia y Terapéutica Intervencionista -Ecocardiografía -Cardiología Nuclear- Electrofisiología - Tomografía y Resonancia Magnética -Cirugía Cardiovascular -Marcapasos, Desfibriladores, Resincronizadores Ventriculares - Ergometría y Rehabilitación - Transplante

(**) SIMPOSIOS EDUCATIVOS CLIN FAC

Clin – FAC 2002

Simposios de Cardiología orientados a la Practica Clínica. Un abordaje desde todas las subespecialidades cardiológicas acerca de los desafíos y controversias cotidianos más frecuentes

Objetivos

1- Ejercicio Diagnóstico y terapéutico actualizado con breve reseña de los conocimientos actuales de la fisiopatología, sobre temas centrales de la cardiología, abordando las áreas de controversia con la presentación de un caso paradigmático.
2- Discusión por los expositores sobre como se aplica la información específica al caso en estudio.
3- Interacción de los relatores con el público a través de un sistema de votación interactivo
4- Los simposios Clin-Fac tendrán una duración de 1 hs. 30 minutos.
5- Su organización estará a cargo de los Coordinadores designados por el Comité Científico.

Metodología:

1- Presentación del caso
2- Planteo de métodos diagnósticos
3- Votación de los concurrentes
4- Reseña fisiopatológica
5- Exposición de métodos diagnósticos por los expositores
6- Planteo Terapéutico
7- Votación de los concurrentes
8- Exposición de terapéuticas por expositores
9- Conclusiones del Coordinador con presentación de algoritmos diagnóstico y terapéutico.

Dirigido a : Cardiólogos Clínicos y subespecialistas, médicos clínicos interesados en los aspectos de las afecciones cardíacas más prevalentes.

1. Infarto Agudo de Miocardio: Multimodalidades de Perfusión 2002
2. Síndromes Coronarios Agudos: ¿Qué hacer con toda la información actual?
3. Estenosis Valvular Aórtica: ¿Cirugía por síntomas, gradiente, área o calcificación ?
4. Restricción vs. Constricción: Diagnóstico Diferencial y su Tratamiento
5. Insuficiencia Mitral: Momento quirúrgico óptimo y cuándo no operar
6. Disección y Patología de la Aorta: Diagnóstico temprano, Resultados Terapéuticos
7. Insuficiencia Cardíaca Crónica: ¿Cómo estudiar la etiología, cómo efectuar óptimo tratamiento?
8. Miocardiopatía Hipertrófica Obstructiva: manejo terapéutico en el 2002
9. Factores de Riesgo no Clásicos: ¿A quienes y cómo tratar ?
10. Prevención Secundaria: ¿Dónde estamos, a dónde debemos llegar y por qué?
11. ACV isquémico: Manejo en agudo, diagnóstico precoz y terapéutica endovascular
12. Insuficiencia Cardíaca Diastólica pura: ¿Existe tratamiento guiado por la evidencia?
13. Evaluación prequirúrgica en Cirugía Mayor no Cardíaca: ¿A quién y cuándo revascularizar ?
14. Anticoagulación, cardiodesfibriladores y resincronizadores en la I. Cardíaca
15. Deben estudiarse todos los pacientes con Eco-Doppler, Microalbuminuria y MAPA ?
16. Enfermedad Coronaria crónica sintomática: ¿Cirugía o intervencionismo guiado por Stress Test, Angiografía, Ultrasonografía o Reserva de Flujo?
17. Fibrilación auricular: Fármacos, Ablación. Marcapasos y Desfibriladores
18. Enfermedad coronaria crónica: cirugía, intervensionismo o híbrido?
19. HTA resistente al tratamiento: y ahora que ?

Además, se destacan las siguientes Actividades Especiales

JORNADAS DE ENFERMERÍA y TÉCNICA
Días 21, 22 y 23 de Junio de 2002
Hotel Costa Galana

SIMPOSIO DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA
Días 21, 22 y 23 de Junio de 2002
Hotel Costa Galana

X REUNIÓN ANUAL DE LA ISHR
Latin American Section
Organizado junto al Comité de Ciencias Básicas de FAC

Simposio sobre Hipertrofia e Insuficiencia Cardíaca
Presidente: Raúl Domenech Lira (Facultad de Medicina, Santiago de Chile, Chile)
Coordinador: Ricardo J. Gelpi (Argentina)
Participantes: Donald Bers (Loyola University, Chicago, USA) – Dr. Horacio Cingolani (Facultad de Medicina, UNLP, La Plata., Argentina) – Dra. Irene Ennis (Facultad de Medicina, UNLP, La Plata, Argentina) – Dr. Daniel Nul (Argentina)
Panel de Expertos: Dr. Rubén Laguens (Argentina) – Dra. Nidia Basso (Instituto de Investigaciones Cardiológicas, Facultad de Medicina, Bs. As., Argentina) - Dra. Cristina Camilión de Hurtado (Facultad de Medicina, UNLP, La Plata,Argentina)

Simposio sobre Mecanismos Fisiopatológicos en Cardiología. De la Función a la Clínica
Presidente: Dr. Otoni Moreira Gomes (Fundación Cardiovascular de San Francisco de Asís, Belo Horizonte, Brasil)
Coordinador: Dra. Leticia Vittone (Argentina)
Participantes: Dra. Susana Mosca (Facultad de Medicina, UNLP, La Plata, Argentina) - Raúl Domenech Lira (Facultad de Medicina, Santiago de Chile, Chile) - Dr. Luis Folle, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay) – Dr. Donald Bers (Loyola University, Chicago, USA) –Dra. Verónica Milesi (Argentina)

Panel de Expertos: Participarán además los siguientes Invitados Extranjeros del Congreso: Dr. Ramón Brugada (España) - Dr Stephen Vatner (USA) y la Dra. Liliana Grinfeld (Servicio de Hemodinamia, Hospital Italiano, Buenos Aires,Argentina)

SIMPOSIO IBEROAMERICANO

SIMPOSIO ARGENTINO - URUGUAYO DE HEMODINAMIA

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 XXI Congreso Nacional de Cardiología** al mejor trabajo de investigación.*

PREMIO A LAS MEJORES MONOGRAFÍAS EN CARDIOLOGÍA "ROCHE"
B-Bloqueantes en Hipertensión Arterial – *Valor $ 5000*
Fecha límite de Recepción 20 de Diciembre de 2001
Entregar en Bulnes 1004 (1176) Buenos Aires
Consultar bases en www.fac.org.ar/cong2002

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.

IN FORMACIÓN 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)

TURISMO

Para reservas en el Hotel Sheraton y Hotel Costa Galana dirigirse a
ACA Eventos y Convenciones.
Sr. Arnaldo Acquisto
Av. Garay 2492 1º "A"
Tel.: (0023) 495-2676 Tel./Fax: (0023) 495-0383
E-Mail: acaeventos@elsitio.net

INFORMES: Secretaría General del Congreso
Bulnes 1004 (1176) Ciudad de Buenos Aires
Telefax: (54) 11 4862-0935 / (54) 11 4866 -5910
E-mail: Secretaría Comité Organizador sorg02@fac.org.ar
Secretaría Comité Científico scient02@fac.org.ar

Si quiere obtener información adicional, así como consultar diversas opciones, visite nuestra página Web: http://www.fac.org.ar/cong2002



Ahora...

La función cardíaca y la vasodilatación unen sus fuerzas para revitalizar el corazón insuficiente

Introducción de los sensibilizadores al calcio, una nueva y poderosa clase que rediseña la forma de tratar la insuficiencia cardíaca



Rediseña
el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con un exclusivo y novedoso doble mecanismo de acción

Restaura
la función hemodinámica en estado crítico sin aumentar la demanda de oxígeno del miocardio

Revitaliza
la función ventricular en los pacientes con insuficiencia cardíaca sin aumento del riesgo de mortalidad

NUEVO!

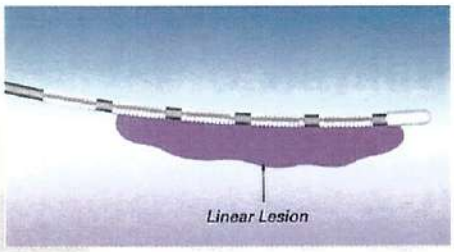
SIMDAX®

levosimendan

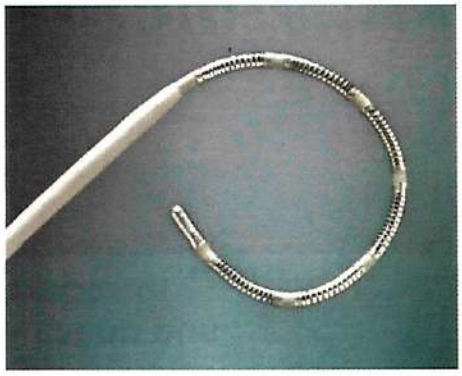
Revitaliza el corazón insuficiente

ABBOTT
ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.
DIVISION PRODUCTOS HOSPITALARIOS
Sarmiento 1113 - 9º Piso - Buenos Aires
Tel. 4382-1276/2250 (int. 433) - Fax (5411)4382-7113/7256

The first surgical RF system for creating linear lesions



Radiofrequency (RF) Energy
- Clinically proven in surgery for many years
- Creates uniform, consistent lesions





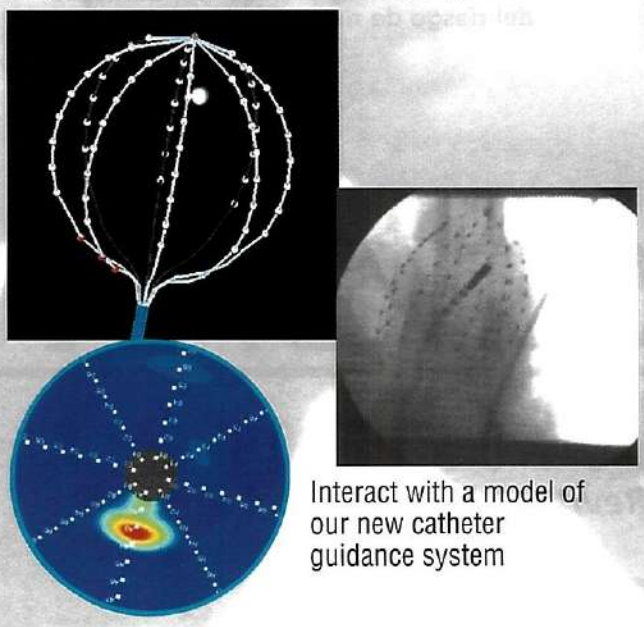
Multiple Electrode Design
- Variable lesion length, 10mm to 95mm
- Any combination of electrodes can be selected

Malleable Shaft
- Easy for surgeon to form into shape
- Enables optimal tissue contact
- Shape is stable during use

Advanced Temperature Control
- 2 temperature sensors per electrode
- Power distributed to each electrode individually
- Temperature control loop runs 50 times per second
- Accurate to 5°C of set temperature

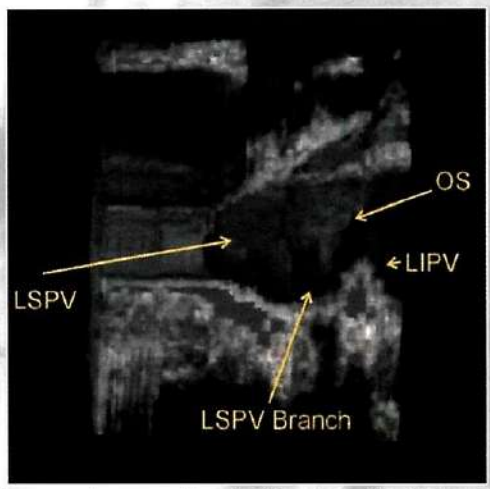
Constellation®/QMS2

Single Beat Mapping for Focal Arrhythmias



Interact with a model of our new catheter guidance system

Animated 3-D Reconstruction of Cardiac Anatomy



Preview next-generation technology for Intracardiac Echo currently in development

Boston Scientific
EP TECHNOLOGIES™

TECNOLOGIA MEDICA EP • EP TECHNOLOGIES
Distribuidor autorizado por **Boston Scientific**
Av. Córdoba 2390, 11º "A", Buenos Aires
Tel/fax: (011) 4953-1049

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



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

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

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 !



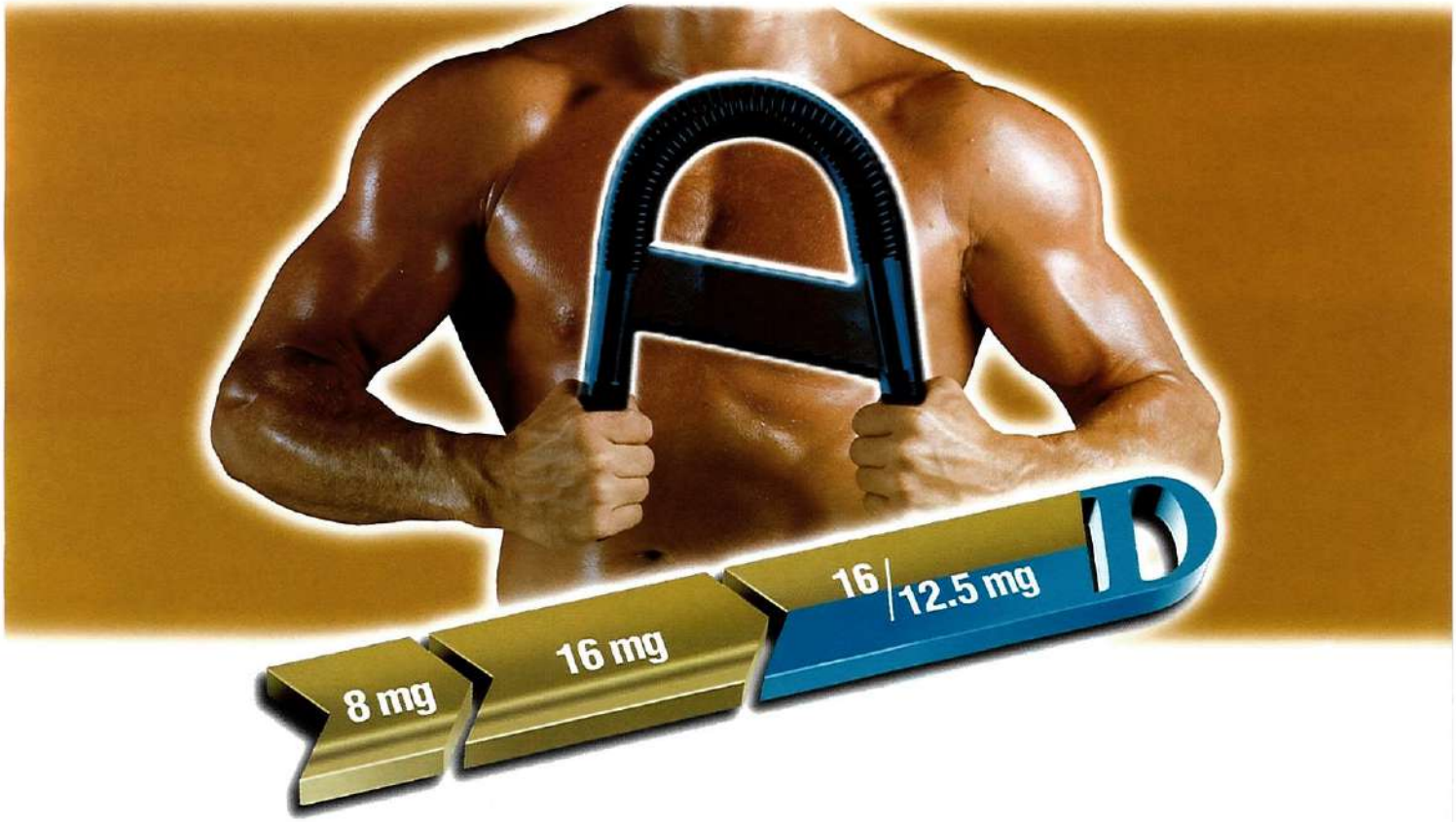
NUEVO

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.

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.

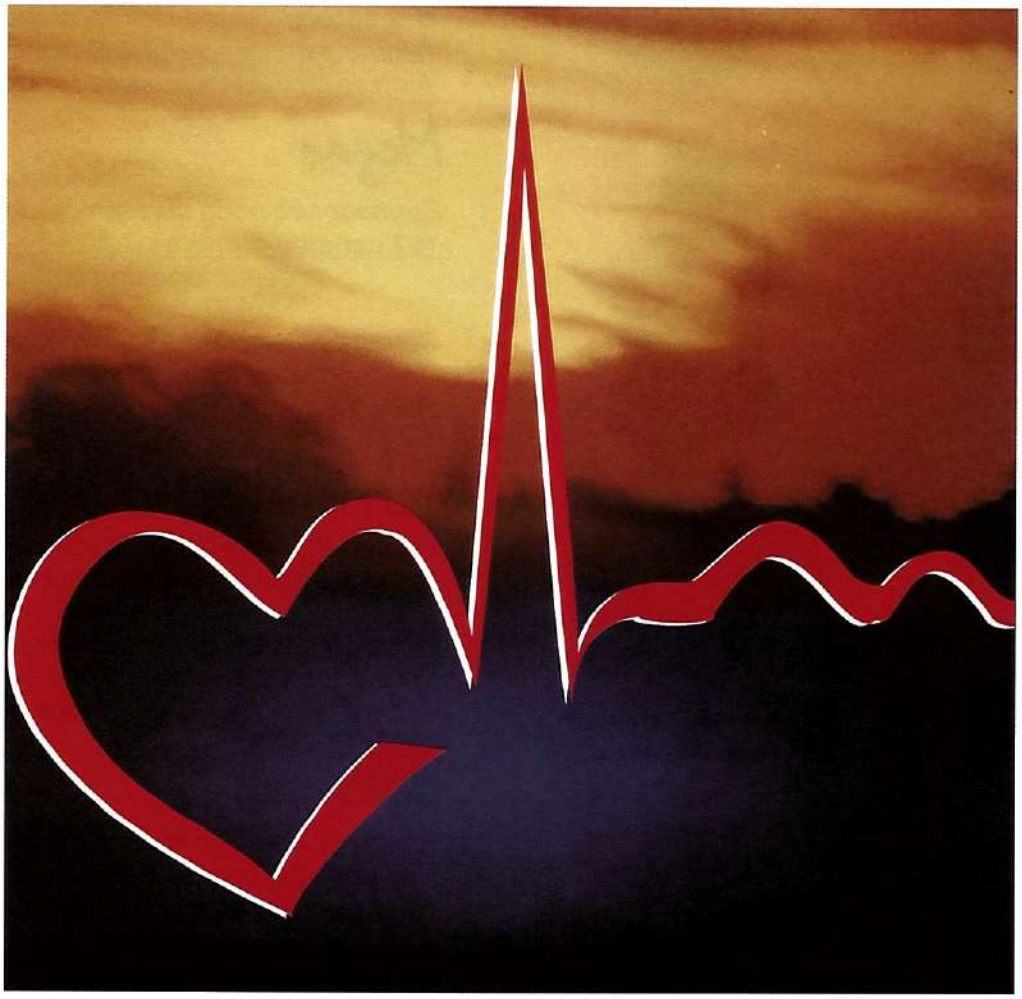
24 ctas. de $ 174.-

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

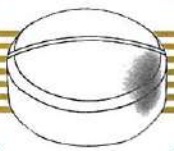
SERVICIOS COMPUTADOS

EN HIPERTENSION ARTERIAL E INSUFICIENCIA CORONARIA



PELMEC

1 COMPRIMIDO



CADA 24 HORAS

AMLODIPINA

EL CALCIOANTAGONISTA DE PROTECCION PERMANENTE

CASASCO

Desde 1876 con Responsabilidad Farmacéutica

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 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

EXTREMADO RENDIMIENTO

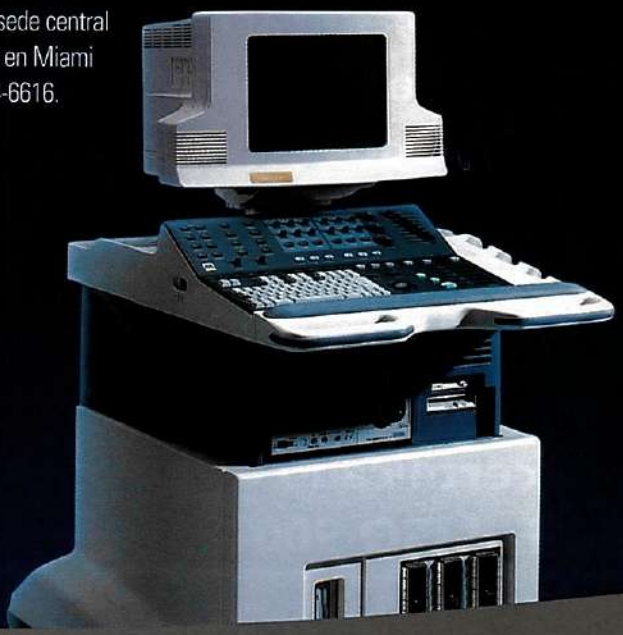
Mire hacia el futuro con el desempeño superior del sistema HDI® 5000CV

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 454006 2-01

Let's make things better.

PHILIPS

PHILIPS

CLOCKING

PRESUROMETRO DE MUÑECA



El equipo más pequeño, económico y completo del mercado

Medición 24 horas en forma automática a intervalos de 30 minutos de fácil colocación y lectura

Con lector infrarrojo y software de datos almacenados

De origen alemán, aprobado por la Comunidad Europea con certificado de calidad ISO 9001



Presumed Tel: 154-412-9329
4821-7297

clocking@hotmail.com

NUEVO

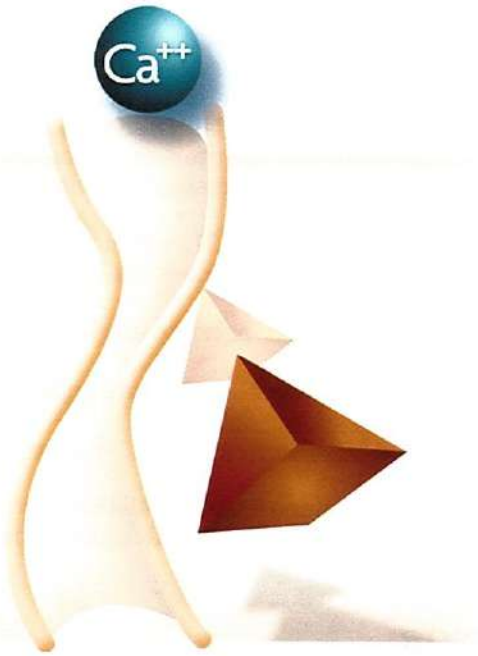
1 DOSIS DIARIA

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

2º CONGRESO VIRTUAL DE CARDIOLOGÍA

en homenaje al Dr. René Favaloro

desde el 1 de setiembre al 30 de noviembre del 2001
por Internet
www.fac.org.ar/scvc

auspiciado por
World Heart Federation

organizado por la
FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

INFORMACION GENERAL

El Segundo Congreso Virtual de Cardiología organizado por la Federación Argentina de Cardiología se lleva a cabo del 1 de setiembre al 30 de noviembre del 2001, y se realiza en homenaje al Dr. René Favaloro.

Los idiomas oficiales son el español, inglés y portugués.

Al Congreso Virtual se accede mediante una simple conexión a Internet.- con adaptaciones a cada actividad, en general los relatos se exponen en página web, las opiniones y preguntas se envian por correo electrónico y se harán discusiones en tiempo real mediante Chat.-

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.)

Hasta Setiembre de 2001, están inscriptos 10.754 cardiólogos de 105 países del mundo.-

Quienes no se hayan inscripto en el Congreso anterior podrán hacerlo :

1.- Llenando la ficha correspondiente en la pagina web: www.fac.org.ar/scvc
2.- Por mail a scvc@arnet.com.ar o scvc@fac.org.ar o
3.- **Por Fax al número 54-341-** 4484525 enviando los datos requeridos en la ficha de la pagina web

COMITE DE HONOR

Dr. Antoni Bayés de Luna
España
Dr. Carlos Bertolasi
Argentina
Dr. Jeffrey Borer
EEUU
Dr. Mario de Camargo Maranhão
Brasil
Dr. Alain Carpentier
Francia
Dr. Horacio Cingolani
Argentina
Dr. Victor J. Dzau
EEUU
Dr. Horacio Faella
Argentina
Dr. Edward Frohlich
EEUU
Dr. Valentin Fuster
EEUU
Dr. Mario García Palmieri
Puerto Rico
Dr. David Kelly
Australia
Dr. Bey Mario Lombana
Panamá
Dr. Bernard Lown
EEUU
Dr. Atilio Masseri
Italia
Dr. James H. Moller
EEUU
Shahbudin Rahimtoola
U.S.A.
Osvaldo Robiolo
Argentina
Gilson Soares Feitosa
Brasil
Dr. Leopoldo Soares Piegas
Brasil
Dr. Alberto Zanchetti
Italia

AUTORIDADES DEL CONGRESO

PRESIDENTES HONORARIOS

Dr. Emilio Kuschnir
Dr. Armando Pacher
Dr. Edgardo Schapachnik
Dr. Néstor Vita

PRESIDENTE
Dr. Florencio Garófalo

VICE-PRESIDENTES
Dr. Juan Brunetto
Argentina
Dr. Roberto Lombardo
Argentina
Dr. Jamil Mattar Valente
Brasil

SECRETARIO
Dra. Graciela Romero
Argentina

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidente
Dr. Raúl Bretal

Asesor
Dr. Juan Plastino

Vicepresidentes
Dr. Alfredo Piombo
Dr. Luis Cartasegna

Secretarios
Dr. Jorge Camiletti
Dr. Marcelo Bassino

ACTIVIDADES CIENTÍFICAS

- Conferencias de miembros del Comité de Honor
- Conferencias de Invitados especiales
- Simposios Especiales
- Simposio FAC - SAC
- Simposio de la Organización Mundial de la Salud (WHO-OMS)
- Simposio de la Fundación Interamericana del Corazón
- Ateneos
- Temas libres
- Sesiones de chat on line
- 17 Foros de discusión (mailing list)

UNIDADES TEMÁTICAS

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

REFACIN

Sistema de autoevaluación para la recertificación del certificado de especialista

En el Segundo Congreso Virtual de Cardiología que organiza la FAC será implementado, como aconteció en el anterior Congreso, el Sistema de autoevaluación REFACIN, que permitirá obtener puntaje para la recertificación del Certificado de Especialista en Cardiología por el sistema de la Federación Argentina de Cardiología.-

Al finalizar cada uno de los tres meses del Congreso, se publicarán en la pagina web del Congreso www.fac.org.ar/scvc un paquete de preguntas sobre las conferencias publicadas que deberán ser contestadas y enviadas para su evaluación.-

Miocardiopatía y SIDA: papel actual de la ecocardiografía

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

La naturaleza infecciosa del SIDA y las características peculiares de su contagio han permitido su propagación veloz en el mundo, sin respetar edad, sexo, raza y condición socieconómica, constituyendo una nueva pandemia cuyos efectos deletéreos son impredecibles. La signosintomatología cardíaca puede pasar inadvertida o adosarse incorrectamente a otros órganos y/o sistemas. El rol actual de la ecocardiografía Doppler es fundamental para establecer diagnóstico, seguimiento y estrategias terapéuticas a seguir, en especial para determinar el grado de compromiso del miocardio, siendo el mejor método de detección en la actualidad. El estado de la función ventricular izquierda y/o derecha se halla afectado con frecuencia en los pacientes con SIDA. El grueso de las alteraciones ecocardiográficas que afectan al ventrículo izquierdo pertenecen a la fase subclínica de la enfermedad; parte de ellas pueden tener una restitución íntegra, pero otras finalizan en la temida miocardiopatía dilatada. La afectación ventricular derecha ocurre en una elevada proporción de pacientes y puede observarse en cualquier momento evolutivo del síndrome. La función diastólica del ventrículo derecho sufre un progresivo deterioro con el avance del mal. Si bien no hay parámetros ecocardiográficos patognomónicos del SIDA, el valor del método reside en detectar anomalías precozmente.

Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 442-447

Desde la descripción de los primeros casos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) realizada en el comienzo de la década del 80 por el doctor Michael Gottieb y colaboradores[1], ha pasado mucha agua debajo del puente. Poco más de 20 años han transcurrido desde aquellos reportes médicos en los cuales se describía una extraña entidad nosológica hasta la actualidad. La naturaleza infecciosa de la enfermedad y las características peculiares de su contagio han permitido su propagación veloz en todo el mundo, sin respetar edad, sexo, raza o condición socioeconómica, y transformándola en una nueva pandemia cuyos efectos deletéreos son impredecibles.[1-5]

Se estima que alrededor de 50 millones de personas están afectadas en el planeta (más del 95% de las cuales habitan en los países en desarrollo y el 70% en el continente africano) y nada parece detener el avance arrollador de esta dolencia, a pesar de los esfuerzos denodados que la ciencia médica realiza en ese sentido.

Hay datos que indican que una de cada 250 personas adultas está infectadas con el virus HIV[3] y otros que manifiestan que se producen 11 infecciones de hombres, mujeres e infantes por minuto y tan sólo una mínima parte de ellos conocen su estado serológico.

Este virus fue aislado e identificado como el agente etiológico del SIDA en 1983 y pertenece a la familia de retrovirus. Se registran dos serotipos: HIV-1 y HIV-2 (las infecciones son producidas generalmente por el primero), ambos presumiblemente originarios de Africa Central; se considera que la enfermedad apareció en el hombre en 1976.

No se ha observado mayor o menor resistencia a la infección por HIV en algún género o grupo racial, y se supone que todos los seres humanos in-

* Comité de Miocardiopatías de la FAC.
† Especialidades Médicas Villa Bosch.
Dirección postal: Antonio J. Pasca. El Payador 5160. 1682 Villa Bosch. Buenos Aires. Argentina.

fectados por el virus desarrollarán el síndrome en un período variable.

El virus se encuentra en la corriente sanguínea del huésped infectado, así como en el semen, los fluidos vaginales, la leche materna, las lágrimas, la secreción salival y la orina, pero sólo en los cuatro primeros líquidos orgánicos se encuentra en concentraciones suficientes para provocar contagio.

La manera más común de transmisión de la infección es por la vía sexual sin mediar protección, ya sea vaginal, anal u oral y multiplicidad de relaciones. Es posible el contagio hombre-mujer, mujer-hombre y hombre-hombre (la transmisión mujer-mujer se encuentra dentro de un riesgo potencial). En segundo lugar la vía sanguínea, siendo el hábito de compartir agujas y jeringas el más importante. La transfusión de sangre o hemoderivados infectados constituye otra de sus formas.

El sexo femenino puede transmitir el virus HIV a su descendencia durante la gestación, el periparto o en el amamantamiento.[6-9]

El SIDA produce en el huésped afectado un estado de inmunosupresión celular adquirida, no reversible, que favorece el desarrollo de sobreinfecciones por agentes patógenos oportunistas y neoplasias de características malignas y conduce a la progresiva falla de múltiples órganos y sistemas[10].

Nuestro país se ubica en el quinto lugar en el continente americano por casos de SIDA, detrás de Estados Unidos, Brasil, México y Canadá.[11]

En la Argentina comenzaron a registrarse casos de SIDA en el año 1982, con propagación a todas las provincias, siendo las grandes urbes (Capital Federal, Conurbano Bonaerense, Rosario, Córdoba, etc.) en donde se registra la mayor concentración de comunicaciones. En cuanto al segmento pediátrico, nuestra nación ocupa, lamentablemente, el primer lugar en América Latina (6,6%). Los datos estadísticos surgidos de la vigilancia epidemiológica (Ley Nacional de SIDA N° 23.798) arrojan, hasta septiembre de 2000 un total de 17.615 casos, pero si se tiene en cuenta el retardo en la llegada de la información y los casos no notificados, se calcula que esta cifra es mayor[1]. La relación hombre-mujer es de tres a uno, la edad media de la población masculina es de 32 años y la femenina 26 años, lo cual conlleva a un tremebundo impacto negativo para la comunidad en los aspectos socioeconómico y cultural por cuanto esta franja etaria de la sociedad se encuentra en el momento de su máxima capacidad productiva y reproductora. La adolescencia está altamente amenazada en estos días, no sólo por la sexualidad sino también por el riesgo asociado con la drogadependencia.

La escolaridad es el indicador más sensible del Programa Nacional de Lucha contra los Retrovirus del Humano, SIDA y ETS del Ministerio de Salud y Acción Social[1] para estimar el nivel socioeconómico de la población afectada, observando que el grado de instrucción es inversamente proporcional a los casos de HIV, tendencia que coincide con los datos estadísticos promedio del mundo. En síntesis, estas estadísticas señalan que el germen se expande por el territorio nacional de la mano de la pobreza y que el sexo femenino posee mayor probabilidad de infectarse por el HIV que el varón en una relación sexual sin protección.

Generalmente, cuando el médico clínico se encuentra frente a un enfermo con SIDA, le surge, pomo primer pensamiento en cuanto a las posibles complicaciones, las alteraciones dermatológicas, pulmonares, digestivas y/o neurológicas. Pero los trastornos cardiológicos han sido señalados en los últimos años de manera más asidua, siendo creciente las consultas a los cardiólogos en relación con pacientes con HIV.

Hasta el momento la mayor información del compromiso cardíaco en el síndrome es abastecida por los datos necrópsicos[12], la ecocardiografía Doppler y las biopsias endomiocárdicas[13], ya que la signosintomatología cardíaca puede pasar inadvertida o adosarse incorrectamente a otros órganos y/o sistemas. Es por ello extremadamente complicado conocer en la actualidad la prevalencia de las afectaciones cardíacas según las referencias con las que contamos[14,15].

En la literatura médica hay estadísticas que señalan que hasta un 6% de los pacientes con SIDA fallecen por causas cardíacas[16].

Es de esperar que con el arsenal terapéutico disponible en la actualidad se alcance una mejoría en la sobrevida de estos pacientes, permitiendo observar así una intensificación de las alteraciones miocárdicas en el SIDA[17].

En la Tabla 1 se presentan los más importantes trastornos cardiovasculares que se registran en la infección por HIV[18].

Si bien hasta el momento no hay una explicación certera de las causas que provocan las alteraciones cardíacas en el SIDA, es probable que converjan múltiples factores: el efecto directo del virus, los mecanismos autoinmunes, los gérmenes patógenos oportunistas y los fenómenos inmunológicos por ellos generados, las consecuencias del estadio marásmico terminal de la enfermedad (deficiencias nutricionales, magra ingesta, estado de malabsorción, déficit de vitaminas B, C y E, déficit de selenio, etc.) o los fármacos empleados en el transcurso del tratamiento del paciente.[3,10,13,19,20]

Como ya comentamos, muchas veces las manifestaciones clínicas se encuentran ausentes y la morbilidad cardíaca se evidencia más frecuente-

TABLA 1
CAUSAS PRINCIPALES DE LOS TRASTORNOS CARDIACOS EN LA INFECCION POR HIV

Afectación miocárdica
– Miocarditis
– Miocardiopatía
– Insuficiencia cardíaca
– Necrosis
Afectación pericárdica
– Idiopática
– Infecciosa
– Neoplásica
Afectación valvular
– Endocarditis marántica
– Endocarditis infecciosa
Hipertensión pulmonar
Enfermedad tromboembólica
Arritmias
Afectación vascular

mente en los estadios más avanzados de la enfermedad. La signosintomatología pertenece a: miocarditis, miocardiopatía dilatada, pericarditis con o sin derrame pericárdico, endocarditis, hipertensión del circuito menor, arritmias cardíacas, enfermedad tromboembólica o afectaciones vasculares.

La miocarditis es la causa más común de disfunción ventricular izquierda (46% en la anatomía patológica) y su naturaleza inespecífica es lo corriente.[21]

La miocardiopatía dilatada (10% al 42%) se presenta con el cortejo clínico producido por la dilatación ventricular izquierda, derecha y/o biventricular.[15]

La insuficiencia cardíaca congestiva es el trastorno más común de la enfermedad sintomática miocárdica en este tipo de enfermos[3,10,13] y generalmente es un factor de mal pronóstico[22], con una elevada mortalidad dentro de los 6 meses de presentación[23].

La pericarditis que habitualmente es idiopática, puede presentarse acompañada o no por derrame pericárdico. Este último sugiere un compromiso miocárdico asociado, en especial miocarditis[24], con un alto valor predictivo de mortalidad entre los 12 a los 18 meses desde su aparición.

La endocarditis marásmica es como la que se ve en las entidades oncológicas terminales, los estados de hipercoagulabilidad y las enfermedades caquectizantes.

La endocarditis infecciosa se relaciona con el consumo de drogas por vía endovenosa, siendo las cavidades derechas las más afectadas y manifestándose clínicamente por insuficiencia valvular[17].

La hipertensión pulmonar se origina en la severa afectación pulmonar producida por varias noxas en la evolución de estos enfermos, con un índice de peor evolutividad[25-27].

La enfermedad tromboembólica, las arritmias cardíacas y las afectaciones vasculares pueden hacer su presentación en el transcurso de la enfermedad.

El papel de la ecocardiografía Doppler

La ecocardiografía Doppler es uno de los métodos de diagnóstico más empleados en los ensayos clínicos sobre trastornos cardíacos y SIDA. Asimismo, al ser un examen incruento, es de suma utilidad en la detección precoz y el seguimiento de las alteraciones miocárdicas y permite anticiparse a la etapa sintomática y plantear actitudes terapéuticas adecuadas, con el objetivo de mejorar el estado cardiovascular de los pacientes[15].

Vale enfatizar que en la práctica clínica los estados de insuficiencia cardíaca clínica del paciente con SIDA son fácilmente confundibles con enfermedades concomitantes (disnea, taquicardia, síndrome de desgaste) y en esta instancia el papel de la ecocardiografía es fundamental para establecer el diagnóstico y el tratamiento, siendo el mejor método de detección con el que se cuenta en la actualidad.

Patogénesis experimental de la miocardiopatía por virus SIV (simiam inmunodeficiency virus)

Un estudio experimental de reciente publicación realizado con simios[28] mostró que a las seis semanas de inoculación no había evidencia anatomopatológica de lesión miocárdica por el virus, pero a los 2 años los inoculados con virus patogénico mostraron ($p < 0{,}0005$) depresión de la fracción de eyección ventricular izquierda ($43 \pm 7\%$) cuando se los comparaba con los infectados con virus no patogénico (fracción de eyección del ventrículo izquierdo: $61 \pm 3\%$). Más aún, dos tercios de los simios que murieron por SIDA tenían patología cardíaca, incluyendo miocarditis linfocítica, arteriopatía coronaria y lesiones oclusivas completas asociadas con infarto y necrosis.

Función ventricular izquierda

En los pacientes portadores del virus HIV se afecta con frecuencia la función del ventrículo izquierdo y habitualmente no se encuentra relación con el estadio clínico de la enfermedad.

Generalmente puede encontrarse un patrón ecocardiográfico de elevada performance del VI con postcarga reducida y buen estado de la contractilidad miocárdica, en donde la hiperactividad simpática es el mecanismo fisiopatológico más aceptado; comúnmente es de espontánea resolución.

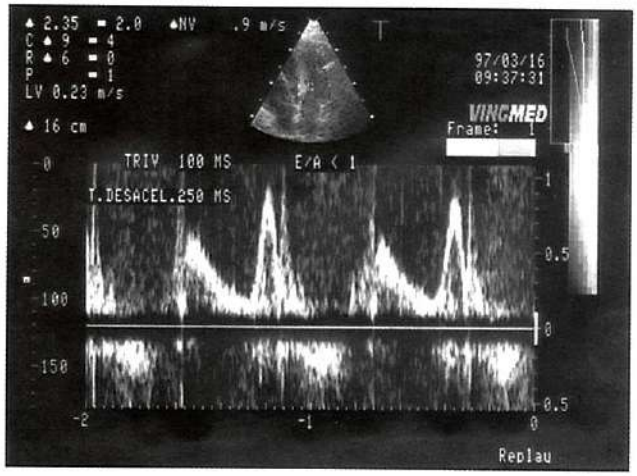


Figura 1. Eco Doppler que muestra un patrón de llenado del ventrículo izquierdo con aumento de la contribución auricular (E/A mitral < 1).

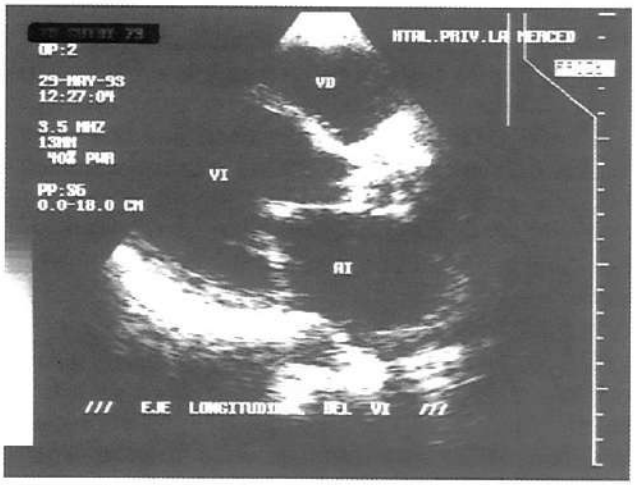


Figura 2. Ecocardiograma bidimensional con dilatación de las cavidades izquierdas y disfunción sistólica severa. Miocardiopatía dilatada.

En nuestro país, Lastiri y colaboradores[29] informaron que el 7% de los pacientes en diferentes estadios evolutivos presentaba alteraciones de la motilidad parietal a nivel septal, sin bloqueo de rama, o relación E/A mitral < 1 (Figura1). Estos hallazgos son compatibles con disfunción ventricular, probablemente asociada con estadios iniciales de compromiso miocárdico y/o miocarditis, y fueron observados en todos los estadios del SIDA sin diferencias significativas. Esta disfunción de la cámara ventricular izquierda puede tener una restitución *ad integrum.*

La dilatación de la cavidad, con o sin disfunción sistólica y postcarga normal o elevada, también puede observarse, pero con cierto grado de disfunción diastólica. Este último caso puede llegar a desarrollar la tan temible miocardopatía dilatada del VI, con hipoquinesia global o segmentaria, que es más común en los sintomáticos, particularmente en los estadios finales de la enfermedad, y tiene un valor pronóstico ominoso a corto plazo (Figuras 2 y 3).

En la población estudiada por Lastiri y colaboradores[29] el diámetro del VI > 3,2 cm/área corporal asociado con la fracción de acortamiento < 28% estuvo presente en el 8,4%. Este subgrupo que tenía mayor compromiso del VI fue definido como portador de miocardiopatía dilatada de VI subclínica. En total, las manifestaciones de disfunción del VI en este estudio por eco-Doppler se hallaron presentes en el 15,4%.

Conterjnic y colaboradores[30] del Hospital Fernández de nuestro país, señalan que el grupo de alto riesgo de su población evidenció un 51% de alteraciones ecocardiográficas (afectación biventricular o pericarditis) y se asoció a elevada mortalidad hospitalaria en comparación con el resto de los pacientes internados sin compromiso miocárdico por ecocardiografía.

El grueso de las alteraciones ecocardiográficas que afectan la función ventricular pertenece a la fase subclínica de la enfermedad, pero el médico clínico cardiólogo debe tener en mente que éstas son frecuentes, con carácter persistente y progresivo, siendo por ello indispensable un seguimiento ecocardiográfico cuidadoso y asiduo en estos pacientes.

El grupo de Lipshultz[31] señaló que los pacientes pediátricos que eran tratados con inmunoglobulinas intravenosas o que tenían más elevados niveles de

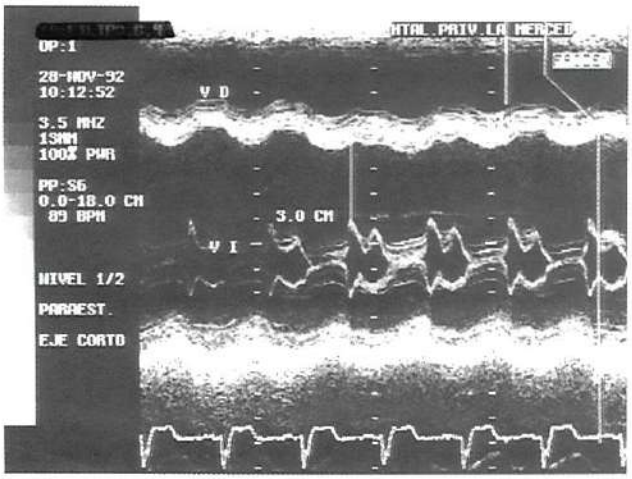


Figura 3. Ecocardiograma modo M con dilatación e hipoquinesia de las paredes del ventrículo izquierdo. Distancia mitroseptal aumentada. Miocardiopatía dilatada.

IgG endógena, poseían mejores índices ecocardiográficos de función ventricular, reforzando la hipótesis de la respuesta inmunomediada en la génesis de la disfunción miocárdica.

El miocito injuriado puede reaccionar con hipertrofia ventricular y aumento de la masa ventricular, pero generalmente resulta este mecanismo de defensa inadecuado e insuficiente para reducir el estrés de pico sistólico, generando mayor dilatación y, por ende, mayor deterioro progresivo de la función ventricular[32].

Si bien no hay parámetros ecocardiográficos que definan por sí solos esta entidad, el valor de la ecocardiografía reside en la posibilidad que brinda para la detección de las anomalías de la función ventricular izquierda precozmente ante la menor sospecha clínica.

Función ventricular derecha

La disfunción ventricular derecha usualmente está asociada con el menoscabo funcional de la cámara ventricular izquierda y secundariamente con las infecciones pulmonares reiteradas. La hipertensión arterial pulmonar y la sobrecarga de volumen secundaria a endocarditis tricuspídea contribuyen al compromiso del ventrículo derecho en los pacientes HIV positivos.

La afectación ventricular derecha se produce en una elevada proporción de estos pacientes[33,34] y, al igual que la afectación del VI, se observa en cualquier momento evolutivo de la entidad nosológica. Es clínicamente silente y sólo la investigación complementaria a través de la ecocardiogafía Doppler permite el reconocimiento de este subgrupo de alto riesgo.

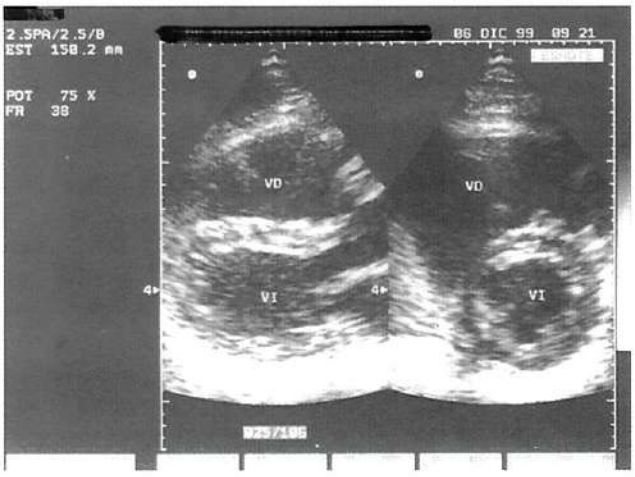


Figura 4. Ecocardiograma bidimensional con dilatación del ventrículo derecho.

En la hipertrofia y/o dilatación del ventrículo derecho (VD) no siempre se registra infección pulmonar previa e hipertensión arterial pulmonar[29], por lo cual se supone que en su génesis estarían involucrados otros mecanismos fisiopatológicos. El diámetro ventricular derecho mayor que 1,4 cm/área corporal tiene una incidencia llamativa en los pacientes con SIDA (Figura 4).

La función diastólica del VD sufre un progresivo deterioro con el avance de la enfermedad (la relación E/A tricuspídea disminuye)[29], independientemente de la dilatación de la cámara homóloga, siendo un parámetro fundamental que se correlaciona con la evolutividad clínica de la enfermedad (Figura 4).

Es por ello que, una vez más, este método nos puede brindar información extensa en cuanto a la situación actual y pronóstica del paciente, simplemente con la investigación de estos datos.

Otros datos[5]

Se menciona como recordatorio que, en el paciente HIV positivo, la ecocardiografía Doppler también puede arrojar signos de:

- Pericarditis con o sin derrame pericárdico.
- Hipertensión pulmonar.
- Disfunción valvular.

CONCLUSIONES

Día tras día se avanza en la lucha contra el SIDA y posiblemente en algún momento se descubra una cura definitiva para este mal; el hombre lo ha hecho con otras enfermedades en la historia de la humanidad. Mientras tanto, con las medicinas con las que hoy contamos hemos mejorado la expectativa de vida de estos pacientes, lo cual conlleva a que las manifestaciones miocárdicas se hagan más evidentes. Por ello, el cardiólogo se ha integrado lentamente al grupo de profesionales que atiende las complicaciones de esta entidad nosológica. La ecocardiografía Doppler le otorgará datos de diagnóstico y seguimiento de incalculable valor, útiles para plantear las estrategias terapéuticas adecuadas.

SUMMARY

AIDS AND CARDIOMYOPATHY. THE IMPORTANCE OF ECHOCARDIOGRAPHY

AIDS is an infectious disease with particulars forms of transmission and rapid propagation around the world, independent of sex, age, human race or socioeconomic conditions. These specials characteristics led to a new pandemic disease with unsuspected consequences.

Cardiac manifestations can be inapparent or to

be attributed erroneously to other organs or systems. Cardiac disease is a late manifestation of HIV infection.

Doppler echocardiography is a very helpful tool in non-invasive diagnosis and follow-up of these patients and allows us to carry out appropriates treatments, mainly the detection of myocardial dysfunction.

The human immunodeficiency virus frequently involves right and left ventricular function. The majority of the echocardiographic signs of ventricular dysfunction are related to the pre clinical stage of the disease and one of them may be reversible but in another case lead to the dilated cardiomyopathy with ominous prognosis.

Involvement of right ventricular function is frequent and may occur in any phase of the disease, probably with multiple physiological mechanisms. Right ventricular function worse according to the progress of the illness.

Despite there are no specific echocardiographic parameter, the mail utility of this technique reside in the early detection of cardiac abnormalities.

Agradecimientos

Agradecemos su colaboración a los doctores Miguel Rodríguez y Marcelo Robi.

Bibliografía

1. Ministerio de Salud y Acción Social. República Argentina. Boletín Oficial del Programa Nacional de Lucha contra los Retrovirus del humano y SIDA. Setiembre 2000.
2. ONUSIDA y OMS. La epidemia de SIDA: situación en diciembre 1998. Diciembre 1998.
3. Benetucci: SIDA y enfermedades asociadas. López Editores, Buenos Aires, 1997, pp 406.
4. Luoise Gerberding J, Sande MA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *En*: Stein y col (eds): Medicina Interna, 1991; 182: 1339.
5. Pasca AJ, Pereiro G, Lastiri H: Trastornos cardíacos y SIDA. Rev Fed Arg Cardiol 1998; 27: 447.
6. Tobo PA, De Martino M: Epidemiology and natural history of HIV in children. Results from the Italian Multicenter Study on 1,316 subjects. Int Conf AIDS 1990; 6: 290.
7. Van de Perre P: Postnatal transmission of human immunodeficiency virus type I: The breast-feeding dilemma. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 483.
8. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW for the Pediatric AIDS Clinical Trials Groups Protocol 076 Study Group: Maternal viral load, Zidovudine treatment and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type I from mother to infant. N Engl J Med 1996; 335: 1621.
9. Pereiro G, Pasca AJ, Lastiri H: Compromiso cardíaco en niños infectados con el virus HIV. Rev Fed Arg Cardiol 1999; 28: 229.
10. Guillamon Toran L, Romeu Fontanillas J, Forcada Sainz JM y col: Afección cardíaca en el SIDA. Rev Esp Cardiol 1997; 50: 721.
11. OMS. Weekly Epidemiological Record 1995; 50: 353.
12. Fong IW, Howard R, Elzawi A y col: Cardiac involvement in human immunodeficiency virus-infected patients. J Acquir Immuno Defic Syndr 1993; 6: 380.
13. Herskowitz A, Baughan KI: Efecto de la infección por el HIV sobre el corazón. Heart disease update. Braunwald, 1996.
14. Silver MA, Macher AM, Reichert CM: Cardiac involvement by Kaposi's sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Am J Cardiol 1984; 53: 983.
15. Cohen IS, Anderson DW, Virmani R y col: Congestive cardiomyopathy in association with the acquired immunodeficiency syndrome? N Engl J Med 1986; 315: 628.
16. Anderson D, Virmani R, Reilly J y col: Prevalent myocarditis at necropsy in the acquired immunodeficiency syndrome. J Am Coll Cardiol 1988; 11: 792.
17. Romeu J, Larrusse E, Clotet B: Afección cardíaca en el SIDA. Guía práctica del SIDA. 3ª edición, 1994, pp 144.
18. Lewis W: AIDS: cardiac findings from 115 autopsies. Prog Cardiovasc Dis 1989; 32: 207.
19. Herskowitz A, Ansari A, Neumann D y col: Cardiomyopathy in acquired immunodeficiency syndrome: evidence for autoimmunity. Circulation 1989; 80 (suppl II): 322.
20. Cammarosano C, Lewis W: Cardiac lesions in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). J Am Coll Cardiol 1985; 5: 703.
21. Kaul S, Fishbein MC, Siegel RJ: Cardiac manifestations of acquired immunodeficiency syndrome: a 1991 update. Am Heart J 1991; 122: 535.
22. Cetta F, Michels VV: The natural history and spectrum of idiopathic dilates cardiomyopathy, including HIV and peripartum cardiomyopathy. Curr Op Cardiol 1995; 10: 332.
23. Himelman R, Chung W, Chernoff D y col: Cardiac manifestations of human immunodeficiency virus infection: a two-dimensional echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1989; 13: 1030.
24. Costa JR: La infección por el virus HIV. 1992.
25. Heindenreich PA, Eisenberg MJ, Kee LL y col: Pericardial effusion in AIDS. Incidence and survival. Circulation 1995; 92: 3229.
26. Morse JH, Bart RJ, Itescu S y col: Primary pulmonary hypertension in HIV infection: an outcome determined by particular HLA class II alleles. Am J Resp Crit Care Med 1996; 153: 1299.
27. Nichaels AD, Lederman RJ, Mac Gregor JS y col: Cardiovascular involvement in AIDS. Curr Probl Cardiol 1997; 22: 109.
28. Shannon RP, Simon MA: Dilated cardiomyopathy associated with simiam AIDS in nonhuman primates. Circulation 2000; 101: 185.
29. Lastiri J, Laplume H, Pasca A y col: Miocardiopatía y SIDA. Prevalencia subclínica en la infección por virus HIS. Rev Fed Arg Cardiol 2000; 29: 103.
30. Conterjnic D, Canh P y col: Prevalencia de alteraciones ecocardiográficas en pacientes internados con diagnóstico de SIDA (Abstract). XXIV Congreso Argentino de Cardiología, octubre 1997.
31. Lipshultz SD y col: Cardiac dysfunction predicts mortality in HIV-infected children. The Prospective NHLBI P2C2 Study. 3rd Conf Retro and Opportune Infect, 1996 Jan 28-Feb 1.
32. Martínez García T, Sobrino JM, Pujol E y col: Ventricular mass and diastolic function in patients infected by the human immunodeficiency virus. Heart 2000; 84: 620.
33. Lastiri H, Beloscar J, Laplume H y col: Afectación de la función ventricular izquierda y derecha en una población HIV positiva (Abstract). XIX Congreso Nacional de Cardiología. Federación Argentina de Cardiología. Junio 2000.
34. Pereiro G, Lastiri H, Pasca A y col: Compromiso de la función diastólica del ventrículo derecho en una población HIV positiva (Abstract). XIX Congreso Nacional de Cardiología. Federación Argentina de Cardiología. Junio 2000.

Regulación del flujo coronario en diabetes

LUIS ALFONSO, MARCELO F. DI CARLI

La diabetes incrementa la morbimortalidad coronaria tanto en hombres como en mujeres. La lesión endotelial provocada por la diabetes incrementa la vasoconstricción, la trombosis, y acelera la aterogénesis en el hombre. La misma no sólo afecta las arterias epicárdicas sino también la microcirculación con menor densidad de capilares y una pérdida de la reserva vasodilatadora coronaria en un 25%. Estas alteraciones involucran por igual tanto a la diabetes tipo 1 como 2, afectando el endotelio con reducción del óxido nítrico (NO) en las arterias coronarias. La neuropatía autónoma sintomática está claramente asociada con el infarto silente y el incremento de la mortalidad cardiovascular, produciendo una respuesta vasoconstrictora paradojal al estímulo simpático independiente del grado de lesión endotelial previa. La hiperglucemia, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia reducen la producción de NO. La insulina promueve la proliferación de células musculares lisas con producción de PAI-1, las cuales acelerarían el desarrollo de la enfermedad coronaria arteriosclerótica. La protección de la enfermedad coronaria presente en la mujer premenopáusica se anula por la diabetes, llevándola a valores similares al sexo masculino debido a una disminución de la respuesta de la capacidad vasodilatadora del 35% en comparación con premenopáusicas no diabéticas. Asociada frecuentemente a otros factores de riesgo como la HTA, dislipemia, etc., la diabetes eleva la carga isquémica ante cualquier aumento de la demanda, aún ante la ausencia de enfermedad de las arterias epicárdicas. Todo ello conlleva un claro aumento del riesgo de infartos cardiovasculares en los pacientes diabéticos.

Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 448-456

La enfermedad cardiovascular continúa siendo la principal causa de mortalidad en pacientes diabéticos, contabilizando aproximadamente el 80% de todas las muertes.[1] En realidad, mientras que las tres últimas décadas han sido testigos de una disminución en la mortalidad por cardiopatía isquémica en la población general, las mismas continúan elevadas en la población diabética y son responsables del 75% de las muertes cardiovasculares.[2] Este exceso de riesgo de CI se evidencia tanto en la diabetes tipo 1 como en la diabetes tipo 2, afecta a las mujeres en mayor grado que a los hombres, y esencialmente anula la diferenciación por género en la frecuencia de CI.[3] Además, datos recientes indican que en pacientes de edad media sin CI, la diabetes confiere el mismo riesgo coronario que en el caso de enfermedad coronaria preexistente.[4]

La morbilidad y mortalidad cardiovascular relacionada con la diabetes es en parte amplificada por su desproporcionada asociación con factores de riesgo coronario tradicionales como la hipertensión, dislipidemia y obesidad. Sin embargo, muchos estudios poblacionales muestran que la diabetes continúa siendo un factor de riesgo fuerte e independiente para las CI, incluso después de hacer los ajustes para factores de riesgo asociados a la diabetes[5,6]. Esto sugiere que otros mecanismos contribuyen al aumento de riesgo cardiovascular entre los pacientes con diabetes. Uno de estos mecanismos puede involucrar el efecto nocivo de la diabetes en la función vascular, y en particular en la función endotelial, incrementando de esta manera el potencial de vasoconstricción coronaria y trombosis.

En este capítulo, hacemos una revisión de la patofisiología de las anormalidades en el flujo sanguíneo coronario en la diabetes, discutimos cómo

Department of Internal Medicine (L.A., M.F.D.) and Radiology (M.F.D.), Wayne State University School of Medicine, and the Positron Emission Tomography Center (M.F.D.), Children's Hospital of Michigan, Detroit, Michigan. Dr. Di Carli is the recipient of a Scientist Development Grant from the American Heart Association, Dallas, Texas.

Dirección postal: Marcelo F. Di Carli. Harper Hospital. Division of Cardiology. 3990 John R. Detroit, MI 48201.

e-mail: mdicarli@med.wayne.edu

algunos disturbios neurohormonales y metabólicos en el estado diabético podrían influenciar la regulación del flujo coronario vascular y endotelial, y finalmente hacemos una especulación sobre las implicaciones clínicas potenciales de estas anormalidades.

Disfunciones coronarias vasculares en pacientes con diabetes

Anormalidades morfológicas del lecho coronario vascular en la diabetes

Además de exacerbar o acelerar la aterogénesis, la diabetes promueve el desarrollo de enfermedades arteriales específicas. En efecto, estudios morfológicos han reportado anormalidades de la microcirculación y un aumento de la resistencia arteriolar diferente a la arteriosclerosis epicárdica en pacientes diabéticos.[7] Las anormalidades histopatológicas descritas en la diabetes incluyen el engrosamiento arteriolar, acumulación perivascular de tejido conectivo y microaneurismas capilares.[8,9] También se ha reportado que el corazón de pacientes diabéticos con infartos miocárdicos previos parecen tener densidades capilares menores que en el caso de pacientes con glicemia normal.[7] Además, los vasos de pacientes diabéticos (especialmente diabéticos tipo 2) muestran cantidades acrecentadas de calcio en la capa media de la pared arterial.[10] Todas estas anormalidades pueden llevar a una pérdida de elasticidad y un incremento en la rigidez de la pared arterial.

La diabetes afecta la respuesta vasomotora tanto en las arterias como en los capilares de resistencia

Cualquiera sea la naturaleza y extensión de las anormalidades morfológicas, hay evidencia consistente y creciente de que la diabetes causa importantes alteraciones en la regulación del tono vascular tanto en los conductos como en la resistencia de los vasos coronarios. Aún más, estas anormalidades están presentes mucho antes de la aparición de enfermedades coronarias obstructivas en las arterias epicárdicas[11,12], hallazgo que sugiere que pueden ser una manifestación temprana de arteriosclerosis. El flujo sanguíneo miocárdico basal en los pacientes con diabetes es a menudo más alto que en sujetos no diabéticos, lo que queda reflejado en una mayor demanda de oxígeno miocárdico, como se estima por el doble producto cardíaco. Sin embargo, no aparecen significativas diferencias en el flujo sanguíneo basal entre los sujetos diabéticos y no diabéticos una vez que los flujos basales son ajustados a la diferencia en la demanda de oxígeno miocárdico.

En contraste, los pacientes con diabetes muestran uniformemente picos de flujo sanguíneo coronario más bajos durante la máxima vasodilatación con papaverina, adenosina o dipiridamol (causando principalmente vasodilatación coronaria endotelio-independiente). En consecuencia, los pacientes diabéticos también muestran deterioro en las reservas vasodilatadoras coronarias (es decir, la razón entre el pico / basal del flujo coronario).[11,16] Efectivamente, los datos combinados de 67 estudios publicados demuestran que los picos de flujo sanguíneo coronario en sujetos con diabetes sin complicaciones cardiovasculares evidentes están reducidos en aproximadamente un 25% comparados con controles no diabéticos de la misma edad.[11,17] En consecuencia, las reservas de vasodilatación coronaria (pico / basal de flujo coronario) están reducidas en ≈25% comparadas con sujetos no diabéticos (Figura 1). Más importante aún, estas anormalidades son independientes de las anormalidades metabólicas asociadas a la diabetes y la hipertensión.

Anormalidades similares en la función vascular en pacientes con diabetes tipo 1 y 2

A pesar de importantes diferencias fisiopatológicas y metabólicas entre pacientes con diabetes tipo 1 y 2, la extensión y magnitud de las disfunciones coronarias vasculares parecen ser muy similares. Pitkanen y colaboradores[13] reportan que el máximo flujo coronario durante la hiperemia inducida por dipiridamol y la reserva de vasodilatador coronario fueron un 29% más bajos en hombres jóvenes con diabetes tipo 1 que en controles no diabéticos. De igual manera, Yokohama y colaboradores[14] mostraron una reducción del 30% en el flujo sanguíneo miocárdico hiperémico y en la reserva de flujo en pacientes con diabetes tipo 2 comparado con controles no diabéticos. Además, datos preliminares de nuestro laboratorio sugieren que los pacientes con diabetes tipo 1 y 2 tienen anormalidades similares tanto en la reserva vasodilatadora coronaria durante la hiperemia inducida por adenosina, como en la vasomoción coronaria en respuesta a la estimulación simpática por el examen presor del frío (reflejando vasodilatación endotelio-independiente).[18]

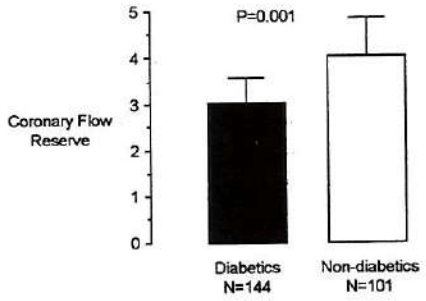


Figura 1. Las reservas de vasodilatación coronaria están reducidas en diabéticos en relación a no diabéticos.

Mediadores de sensibilidad vascular anormal en la diabetes

Disfunción endotelial

Está suficientemente establecido que el endotelio arterial normal produce vasodilatadores, incluyendo el óxido nítrico (NO), que balancea la producción de vasoconstrictores (es decir, angiotensina II, endotelina, tromboxano y prostaglandina H2) y por lo tanto son críticos para la regulación local del tono coronario.[19,20] Estos factores no sólo modulan el comportamiento de las fundamentales células musculares vasculares lisas (es decir, relajación y contracción), sino que además median en la interacción de las células circulantes con la pared del vaso.[20] El NO previene los procesos vasculares que promueven la arterioesclerosis, incluyendo la migración y movimiento de las células musculares vasculares lisas, la agregación de plaquetas y trombosis, la adhesión de monocitos y macrófagos y la inflamación.[21-24] De esta manera, el daño endotelial desplaza ese balance, resultando en una mayor actividad vasoconstrictora y trombótica relativa a la actividad vasodilatadora y antitrombótica.

Existe una consistente evidencia de que en la diabetes tipo 1 y 2 la función coronaria endotelial está dañada, lo que se caracteriza por una vasodilatación endotelio-dependiente deprimida.[12,16] Nitenberg y colaboradores[12] mostraron una paradójica vasoconstricción progresiva de las arterias coronarias epicárdicas en respuesta al aumento de las dosis de acetilcolina intracoronaria en un grupo mixto de pacientes con diabetes tipo 1 y 2 y arterias angiográficamente normales. En contraste, los sujetos control mostraron una progresiva vasodilatación coronaria epicárdica en respuesta a la acetilcolina.

Datos recientes de nuestro laboratorio[16] han extendido estas observaciones demostrando que las manifestaciones fisiopatológicas de la diabetes también se extienden dentro de la microcirculación coronaria. Efectivamente, los pacientes con diabetes mostraron un abortado incremento del flujo sanguíneo endotelio-dependiente, como se estima por el examen presor del frío, comparado con controles no diabéticos (Figura 2). La vasodilatación coronaria mediada por el sistema nervioso simpático parece resultar de la estimulación directa de receptores adrenérgicos alfa-2 en las células endoteliales intactas y de la liberación de óxido nítrico. En efecto, la norepinefrina y el BHT 920 (un agonista selectivo del alfa-2-adenoreceptor) inducen incrementos dependientes de la dosis en la liberación de nitrato desde los microvasos coronarios humanos, los que son significativamente reducidos por el bloqueo de la síntesis de NO y la producción local de bradikinina[25].

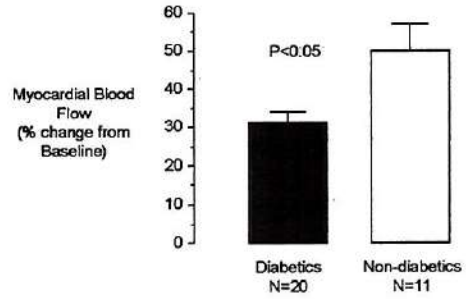


Figura 2. Los pacientes diabéticos mostraron una restricción del aumento del flujo sanguíneo endotelio-dependiente con la prueba del frío con respecto a no diabéticos.

Neuropatía autónoma cardíaca diabética

La neuropatía autónoma es una consecuencia común y seria de la diabetes mellitus.[26] Entre el 20% y el 40% de sujetos diabéticos seleccionados al azar muestran una función autónoma anormal en los exámenes clínicos, lo que sugiere un significativo daño subclínico en el sistema nervioso autónomo aún cuando la diabetes es diagnosticada por primera vez.[26] Más importante aún, evidencias recientes indican que estas alteraciones en las vías del sistema simpático cardíaco, determinadas por perfusión miocárdica, pueden estar presentes en un número substancial de diabéticos en ausencia de aparición de otras alteraciones del sistema autónomo aparentes, como ha sido determinado por exámenes de los reflejos autonómicos.[16,27-29] La neuropatía autónoma sintomática es una señal de pronóstico desfavorable, particularmente cuando afecta el sistema nervioso simpático.[26] En efecto, la neuropatía autónoma diabética ha sido asociada a la isquemia e infarto cardíaco silente, y al incremento de la mortalidad cardiovascular.[30,31]

En condiciones normales, la activación simpática acrecentada induce cambios en las arterias coronarias epicárdicas y de resistencia. Estudios previos han demostrado que el incremento de la estimulación simpática produce vasodilatación de las arterias coronarias epicárdicas angiográficamente normales.[32,33] En contraste, produce una paradójica vasoconstricción de los vasos enfermos, respuesta que se asemeja a la inducida por la administración intracoronaria de la acetilcolina.[32,33] Asimismo, el incremento de la estimulación simpática causa dilatación de los vasos de resistencia coronaria normales y, consecuentemente, aumento en el flujo sanguíneo miocárdico.[32,33] En los vasos enfermos, sin embargo, la activación simpática causa una vasodilatación coronaria atenuada y un deterioro del flujo sanguíneo miocárdico. Datos recientes de nuestro laboratorio han extendido estas observaciones, demostrando que la respuesta del flujo sanguíneo coronario está relacionada con la magnitud

del contenido de norepinefrina en las terminales nerviosas simpáticas cardíacas, y es mayormente independiente de los cambios en la hemodinamia y de las catecolaminas circulantes[18,34]. Efectivamente, hemos reportado recientemente que la disfunción autónoma que afecta las señales simpáticas eferentes cardíacas es un determinante importante del flujo sanguíneo coronario deteriorado durante el incremento de la estimulación simpática en pacientes con diabetes.[16] En este estudio, utilizamos imágenes PET para delinear la inervación simpática cardíaca y para medir el flujo sanguíneo miocárdico en reposo, y en respuesta a la estimulación simpática por el test presor del frío. Nuestros hallazgos mostraron que el flujo sanguíneo miocárdico mediado por el simpático aumento en un 31±3% (desde la base) en diabéticos sin disfunciones en el nervio simpático cardíaco, y sólo en un 10±3% en diabéticos con disfunciones simpáticas (Figura 3). También mostramos que estas diferencias en el flujo sanguíneo miocárdico mediado simpáticamente en los dos grupos de diabéticos no fueron causadas por diferencias en la función endotelial[16]. Antes bien, la magnitud del daño en el flujo coronario en respuesta a la estimulación simpática por el test presor del frío estaba relacionada con el grado de disfunción en el nervio simpático cardíaco, como fue determinado por el PET. Lo que es importante, nuestros hallazgos también sugieren que incluso los estados preclínicos tempranos de la neuropatía autónoma diabética puede estar asociada con anormalidades en la función simpática cardíaca, lo que puede resultar en un deterioro de la regulación del flujo coronario, particularmente en respuesta al estrés.

Determinantes de disfunción vascular coronaria en diabetes

La diabetes es un importante factor de riesgo para todas las manifestaciones de enfermedad vascular arterioesclerótica, incluyendo la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica[5]. Esencialmente, el riesgo excesivo de enfermedades coronarias cardíacas y otras complicaciones cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 parecen ser sólo parcialmente explicadas por los factores de riesgo clásicos. Esto implica que otros factores específicos para la diabetes tipo 2, como la hiperglicemia y/o hiperinsulinemia, tienen que jugar un rol significativo en la acelerada aterogénesis presente en estos pacientes.

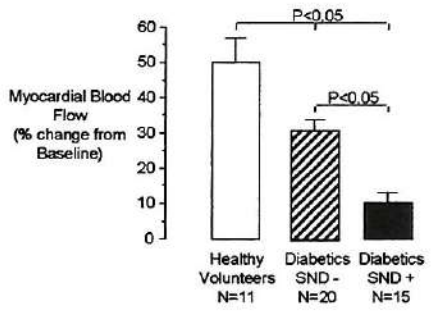


Figura 3. Aumento del flujo sanguíneo mediado por el simpático de 31±3% en diabéticos sin disfunción simpática (SND-) y sólo del 10±3% en diabéticos con disfunción simpática (SND+).

Hiperglicemia

La hiperglicemia crónica está causalmente relacionada con las complicaciones microvasculares tardías de la diabetes como la ceguera, falla renal terminal y neuropatías.[35] Sin embargo, la asociación causal entre la hiperglicemia crónica y la enfermedad macrovascular continúa siendo controversial.[36] Diversos estudios epidemiológicos demostraron que el control glicémico, medido por HbA1c, en pacientes con diabetes tipo 2, es un importante mecanismo de predicción de morbilidad y mortalidad cardiovascular.[37-39] Los resultados del estudio de Framingham también sugieren que los niveles de HbA1c predicen la mortalidad cardiovascular, al menos en mujeres.[40] Más aún, la hiperglicemia asintomática también ha sido asociada al incremento en la mortalidad cardiovascular, con mayor significancia en mujeres que en hombres.[41] Sin embargo, el control intensivo de la glucosa entre pacientes con diabetes tipo 2 confiere sólo una modesta reducción en el riesgo de infarto miocárdico, con un mayor beneficio observado sólo en las complicaciones microvasculares.[42]

A pesar de la asociación controversial entre la hiperglicemia y las complicaciones macrovasculares en la diabetes, hay evidencias consistentes y crecientes de que la hiperglicemia daña la función vascular. Yokohama y colaboradores[43] reportaron una correlación inversa entre la reserva de vasodilatador coronario y el HbA1c con el nivel de glucosa plasmática, ambos promediados en un período de 5 años. La hiperglicemia aguda deteriora la vasodilatación endotelio-dependiente en humanos no diabéticos saludables *in vivo*[44]. Williams y colaboradores demostraron que la hiperglicemia local aguda (obtenida por infusión de 50% dextrosa en la arteria braquial) atenuó significativamente la respuesta en el flujo sanguíneo del antebrazo a la metacolina pero no al verapamilo.[44] Similarmente, Kawano y colaboradores[45] han mostrado recientemente que la hiperglicemia aguda en respuesta a la carga oral de glucosa deteriora la vasodilatación endotelio-dependiente en pacientes con tolerancia a la glucosa deteriorada y en aquellos con diabetes tipo 2.

No se comprende exactamente cómo la hiperglicemia induce la disfunción vascular. Uno de los

mecanismos postulados es que la formación de radicales libres oxidados, mediados por la hiperglicemia, inactivan el NO derivado del endotelio, con lo cual interfiere en la vasodilatación endotelio-dependiente.[46-48] Los radicales libres son producidos durante la formación de prostaglandina, la cual es aumentada durante la hiperglicemia.[49] En efecto, la vasodilatación mediada por NO se puede mejorar por el bloqueo de la síntesis de prostaglandina.[50] Finalmente, la disfunción endotelial resultante de la hiperglicemia tanto en la diabetes experimental como en la humana puede ser mejorada por la administración a corto plazo de la antioxidante vitamina C.[51,52] No obstante, la activación de la proteíno kinasa y la formación de productos finales de la glucolización avanzada también han sido postulados como mecanismos posibles que podrían contribuir a la disfunción vascular observada en la diabetes.[53,54]

Resistencia a insulina e hiperinsulinemia

A pesar de que las complicaciones microvasculares de la diabetes parecen ser mayoritariamente mediadas por la hiperglicemia[55], las enfermedades macrovasculares (infarto de miocardio, stroke y enfermedad vascular periférica) parecen ser más intrínsecamente asociadas con la presencia de la resistencia a la insulina[55,56]. La resistencia a la insulina se refiere a un impedimento en la disponibilidad de glucosa mediada por la insulina, el cual es asociado con una hiperinsulinemia compensadora y se lo encuentra en la diabetes mellitus tipo 2 y en el estado prediabético. Además de la hiperglicemia, numerosos factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (es decir hipertensión, anormalidades lipídicas y un incremento en los niveles del inhibidor-1 activador plasminogénico [PAI-1]) frecuentemente coexisten con la resistencia a insulina y/o hiperinsulinemia[56]. Lo que aún queda poco claro es si en la hiperinsulinemia *per se*, la presencia de resistencia a insulina en tejidos, la constelación de factores de riesgo asociados con ella, o estas anormalidades combinadas, son causantes en naturaleza o meramente marcadores del desarrollo de una enfermedad cardiovascular prematura.

Están surgiendo datos que apoyan una asociación entre la resistencia a insulina y la disfunción microvascular coronaria. Por ejemplo, datos recientes de Hernández Pampaloni y colaboradores, obtenidos en sujetos mejicano-americanos normotensivos jóvenes con resistencia a insulina pero sin diabetes clínica, sugieren que la resistencia a insulina está asociada con anormalidades importantes en la función endotelial.[57] Los sujetos con resistencia a insulina mostraron una reserva de vasodilatador coronario normal luego de una administración de dipiridamol, comparados con sus parientes insulino-sensibles y con controles normales, lo que sugiere una función vasodilatadora endotelio-independiente normal. En contraste, los pacientes con resistencia a insulina mostraron una respuesta brusca en el flujo sanguíneo coronario al test presor del frío comparado con sus parientes sensibles a la insulina con sujetos normales, lo que sugiere una función vasodilatadora endotelio-dependiente deteriorada. Otras evidencias adicionales de la asociación entre la resistencia a insulina y/o hiperinsulinemia y las disfunciones microvasculares coronarias se obtienen indirectamente de estudios con pacientes con angina microvascular o "Síndrome X" (dolor de pecho, coronarias normales y CFR deteriorado).[58-60] En un estudio, se encontró hiperinsulinemia estimulada y elevados valores de péptidos C en pacientes con angina microvascular y en sujetos con enfermedades arteriales coronarias comparadas con voluntarios sanos de la misma edad.[60] Otro estudio mostró que los sujetos con angina microvascular son resistentes a insulina, independientemente del índice de masa corporal y de la aptitud física.[59] Finalmente, están comenzando a aparecer datos que sugieren una asociación causal entre la resistencia a insulina y la disfunción vascular coronaria en diabetes tipo 2. Datos recientes de Murakami y colaboradores[61] sugieren que las anormalidades en la vasodilatación coronaria endotelio-dependiente en pacientes con diabetes tipo 2 pueden ser parcialmente mejoradas con el sensibilizador a la insulina Troglitazone. En este estudio, los sujetos diabéticos que recibían Troglitazone por más de 4 meses mejoraron la vasodilatación coronaria endotelio-dependiente en ≈100%, mientras que no se observaron cambios significativos entre los pacientes diabéticos en dieta o en tratamiento con glibenclamida (Figura 4).

La insulina en sí misma tiene acciones vasculares directas que contribuyen tanto a la protección vascular como al daño vascular. La insulina estimula

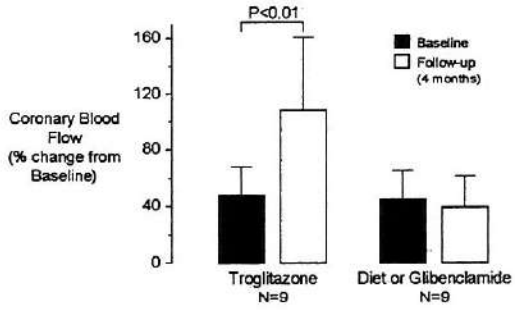


Figura 4. Mejoría de la vasodilatación coronaria endotelio-dependiente en diabéticos que recibían troglitazona, sin cambios en los diabéticos con dieta o glibenclamida.

la producción de NO en las células endoteliales, lo que inhibe muchos de los procesos asociados con la arteriosclerosis que siguen al daño de las células endoteliales[62]. Por otro lado, la insulina promueve la proliferación y migración de las células musculares lisas y la producción de PAI-1[62]. La resistencia a insulina probablemente provoca disturbios en el balance entre los efectos vasoprotectores de la insulina, que están mediados por el NO, y los efectos aterogénicos de la insulina, que involucra el crecimiento de células musculares lisas, su migración, y la producción de PAI-1. Por tanto, en los hiperinsulinémicos, en el estado de resistencia a insulina, la producción de NO es reducida y las funciones de los músculos lisos vasculares pueden ser intensificadas, lo que predispone al daño vascular y acelera la progresión de la arteriosclerosis.

La causa para el defecto común mediado por la insulinorresistencia con falta de captación de glucosa y sobre la producción de NO insulino-mediado puede ser el hecho de que ambas acciones de la insulina involucran el camino de la fosfatidilinositol 3-kinasa (PI3-K). En efecto, el bloqueo de la PI3-K inhibe la captación de la glucosa insulino-mediada, y la producción de NO insulino-mediado en células endoteliales cultivadas.[63-65] También es probable que muchos componentes del síndrome de resistencia a insulina (es decir, hipertensión, colesterol LDL oxidado, hipertriglicemia, y colesterol HDL bajo), sumados a la resistencia a insulina en sí misma, reduzcan la actividad del NO endotelial y la vasodilatación dependiente de NO.

La diabetes anula los efectos protectores de las hormonas sexuales en la función coronaria vascular

La enfermedad arterial coronaria es la causa principal de muerte entre las mujeres en los Estados Unidos, contabilizando el 28% de las muertes.[66] Aunque la incidencia de enfermedad arterial coronaria es muy baja entre las mujeres premenopáusicas, hay un incremento agudo con la edad.[66-69] Esta disparidad entre las mujeres premenopáusicas y los hombres de edad similar ha sido generalmente atribuida a la influencia cardioprotectora de las hormonas sexuales. Existe evidencia consistente de que la diabetes mellitus anula el diferencial genérico en la morbilidad y mortalidad CAD en mujeres premenopáusicas.[6,40,70] En efecto, estudios basados en la población han mostrado que la diabetes impone un riesgo mayor de enfermedad arterial coronaria en mujeres que en hombres.[6,40] Las mujeres con diabetes también tienen una mayor incidencia de infarto de miocardio y son más susceptibles a morir luego del infarto de miocardio que las mujeres sin diabetes o los hombres.[71]

Aún no se comprende exactamente cómo la diabetes mellitus contrarresta el efecto protector cardiovascular de las hormonas sexuales femeninas en las mujeres premenopáusicas. En efecto, la pérdida de la ventaja femenina natural en las mujeres con diabetes es independiente de otros factores de riesgo asociados con la diabetes. Después de ajustar las diferencias por hipertensión, dislipidemia y obesidad, el riesgo de muerte cardiovascular se mantiene considerablemente mayor en las mujeres con diabetes comparadas con las mujeres sin diabetes o los hombres.[6,70] Esto sugiere que otros mecanismos contribuyen al riesgo cardiovascular incrementado entre las mujeres con diabetes. Uno de estos mecanismos puede involucrar el efecto nocivo de la diabetes en la función vascular y en la función endotelial particular, incrementando de esa manera el potencial para vasoconstricción coronaria y trombosis.

Efectivamente, datos recientes de nuestro laboratorio sugieren que las mujeres premenopáusicas con diabetes tienen una regulación del tono vascular coronario marcadamente deteriorada.[72] La reserva de vasodilatación coronaria (lo que refleja fundamentalmente la vasodilatación coronaria endotelio-independiente) en mujeres premenopáusicas con diabetes estaba disminuida en un 35% comparada con controles premenopáusicos (Figura 5). Del mismo modo, la magnitud del incremento del flujo en respuesta al test presor del frío (que refleja principalmente la respuesta vasomotora coronaria endotelio-dependiente) en mujeres premenopáusicas con diabetes estaba disminuido en un 60% con respecto a las mujeres premenopáusicas control. Lo que es más importante, las diferencias observadas en el flujo sanguíneo miocárdico fueron evidentes incluso después de ajustar las diferencias de base en las anormalidades metabólicas asociadas a la diabetes.

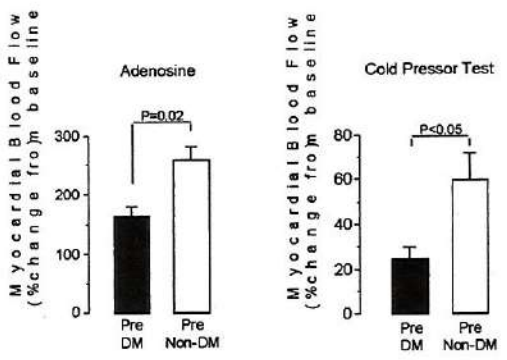


Figura 5. Disminución de la reserva de vasodilatación coronaria en mujeres premenopáusicas con relación a controles premenopáusicos.

Nuestros hallazgos coinciden con los de recientes investigaciones que demuestran una vasorreactividad arterial deteriorada en el antebrazo y pierna de mujeres premenopáusicas con diabetes tipo 2. Utilizando Doppler para la medición del flujo, Lim y colaboradores[73] encontraron una vasodilatación cutánea deteriorada en respuesta a la acetilcolina (endotelio-dependiente) y al nitroprusiato de sodio (endotelio-independiente). Ellos reportaron que la magnitud de la vasodilatación endotelio-dependiente en el antebrazo de mujeres premenopáusicas con diabetes estaba reducido en un 52% comparado con mujeres premenopáusicas sanas, pero era similar a la respuesta vasodilatadora en mujeres postmenopáusicas sanas (sin reemplazo hormonal). Además, mostraron una reducción del 30% en la vasodilatación endotelio-independiente en las mujeres premenopáusicas diabéticas comparadas con controles premenopáusicos sanos. En concordancia con estos descubrimientos, Steinberg y colaboradores[74] demostraron una reducción incluso más dramática (≈70%) en la vasodilatación de la arteria femoral endotelio-dependiente en diabéticas premenopáusicas comparadas con mujeres premenopáusicas sanas. Sin embargo, ellos reportaron que no hubo diferencias en la dilatación de la arteria femoral no dependiente del endotelio entre las diabéticas premenopáusicas y las mujeres no diabéticas.

Sumario e implicaciones clínicas

Los datos clínicos y experimentales presentados más arriba demuestran que la diabetes daña la función vascular coronaria tanto en los vasos de resistencia como en los conductivos. A pesar de las diferentes anormalidades fisiopatológicas y metabólicas, los pacientes con diabetes tipo 1 y 2 muestran anormalidades vasomotoras coronarias similares. Múltiples líneas de evidencia convergentes sugieren que la disfunción endotelial es la mediadora principal en la respuesta vascular coronaria anormal. La neuropatía diabética autónoma que involucra caminos cardíacos simpáticos parece jugar un rol importante en la regulación del flujo sanguíneo coronario, especialmente durante los períodos de activación simpática incrementada como en el ejercicio, estrés mental y exposición al frío. Sin embargo, las anormalidades estructurales en la microcirculación coronaria también pueden tener su rol. Lo que es interesante, la diabetes anula el efecto protector de las hormonas sexuales en la función vascular coronaria. Aunque el mecanismo exacto por el cual la diabetes deteriora la función endotelial y el tono coronario no es comprendido completamente, la hiperglicemia, la resistencia a insulina y el estrés oxidativo parecen estar intrincadamente asociados con la disfunción endotelial y la vasomoción anormal.

Este tipo de disfunción vascular se desarrolla mucho antes de la aparición de la enfermedad arterial coronaria clínicamente manifiesta, lo que sugiere que puede ser una aparición temprana de arteriosclerosis en la diabetes. Además, la disfunción endotelial (probablemente) participa en la progresión de la arteriosclerosis modulando el comportamiento dinámico de la placa y la propensión a la trombosis coronaria.[75,76] Más aún, la hipertensión asociada a la diabetes y la dislipidemia pueden contribuir además a la disfunción endotelial y al deterioro del flujo sanguíneo coronario. La función vasomotora deteriorada puede llevar a la isquemia miocárdica y a la disfunción del ventrículo izquierdo durante períodos de demanda de oxígeno aumentada, aún en ausencia de obstrucciones arteriales coronarias evidentes. También podría aumentar la carga isquémica en pacientes que desarrollan enfermedades arteriales coronarias hemodinámicamente significantes. Aún más, esta disfunción vascular podría participar en la patogénesis de la disfunción progresiva del ventrículo izquierdo aun en diabéticos con arterias coronarias angiográficamente normales. Finalmente, esta disfunción vasomotor podría agravar las anormalidades causadas por la disfunción endotelial, y pronosticar la progresión de la arteriosclerosis coronaria y de los eventos cardiovasculares en los pacientes diabéticos.[77,78]

SUMMARY

CORONARY FLOW REGULATION IN DIABETES

Diabetes increases the coronary morbidity and mortality in both, men and women. The endotelial damage caused by diabetes increases vasoconstriction and thrombosis, and accelerates atherogenesis in men. It affects epicardial arteries and microcirculation with lower capillary density and determines a 25% reduction of the coronary vasodilator reserve. This alterations involve both type 1 and type 2 diabetes, and affect the endothelium with nitric oxide (NO) reduction in the coronary arteries.

Symptomatic autonomic neuropathy is clearly associated with silent infarction and increased cardiovascular mortality, when it produces a paradoxical vasoconstriction response to the sympathetic stimulation independently of previous degrees of endothelial lesion.

Hyperglycemia, insulin resistance and hyperinsulinemia reduce the NO production. Insulin favours smooth muscle cell proliferation with PAI-1 production, which would accelerate the development of arteriosclerotic coronary disease.

The cardioprotective hormonal effect in premenopausal women is suppressed by diabetes, producing values similar to men's, due to a 35% decrease of the

vasodilator capacity response compared to nondiabetic menopausic women.

Frequently associated to other risk factors as hypertension, dyslipidemia, etc., diabetes increases the ischemic burden in the presence of any raise in the demand, even in the absence of epicardic artery disease. All of these factors determine a clear increase of cardiovascular infarction risk in diabetic patients.

Bibliografía

1. American Diabetes Association: Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care 1989; 12: 573-579.
2. Gu K, Cowie CC, Harris MI: Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. JAMA 1999; 281: 1291-1297.
3. Sowers JR: Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. Arch Intern Med 1998; 158: 617-621.
4. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T y col: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339: 229-234.
5. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. Diabetes Care 1979; 2: 120-126.
6. Barrett-Connor E, Wingard DL: Sex differential in ischemic heart disease mortality in diabetics: a prospective population-based study. Am J Epidemiol 1983; 118: 489-496.
7. Yarom R, Zirkin H, Stammler G y col: Human coronary microvessels in diabetes and ischaemia. Morphometric study of autopsy material. J Pathol 1992; 166: 265-270.
8. Sutherland CG, Fisher BM, Frier BM y col: Endomyocardial biopsy pathology in insulin-dependent diabetic patients with abnormal ventricular function. Histopathology 1989; 14: 593-602.
9. Factor SM, Okun EM, Minase T: Capillary microaneurysms in the human diabetic heart. N Engl J Med 1980; 302: 384-388.
10. Lehto S, Niskanen L, Suhonen M y col: Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16: 978-983.
11. Nahser PJ, Jr., Brown RE, Oskarsson H y col: Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. Circulation 1995; 91: 635-640.
12. Nitenberg A, Valensi P, Sachs R y col: Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. Diabetes 1993; 42: 1017-1025.
13. Pitkanen OP, Nuutila P, Raitakari OT y col: Coronary flow reserve is reduced in young men with IDDM. Diabetes 1998; 47: 248-254.
14. Yokoyama I, Momomura S, Ohtake T y col: Reduced myocardial flow reserve in non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1472-1477.
15. Akasaka T, Yoshida K, Hozumi T y col: Retinopathy identifies marked restriction of coronary flow reserve in patients with diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 935-941.
16. Di Carli MF, Bianco-Batlles D, Landa ME y col: Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. Circulation 1999; 100: 813-819.
17. Meyer C, Schwaiger M: Myocardial blood flow and glucose metabolism in diabetes mellitus. Am J Cardiol 1997; 80: 94A-101A.
18. Di Carli MF, Bianco-Batlles D, Grunberger G: Determinants of myocardial blood flow in patients with diabetes mellitus (Abstract). J Am Coll Cardiol 1999; 33: 435A.
19. Vane JR, Anggard EE, Botting RM: Regulatory functions of the vascular endothelium. N Engl J Med 1990; 323: 27-36.
20. Gibbons GH, Dzau VJ: The emerging concept of vascular remodeling. N Engl J Med 1994; 330: 1431-1438.
21. Garg UC, Hassid A: Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. J Clin Invest 1989; 83: 1774-1777.
22. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S: The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. Br J Pharmacol 1987; 92: 639-646.
23. Bath PM, Hassall DG, Gladwin AM y col: Nitric oxide and prostacyclin. Divergence of inhibitory effects on monocyte chemotaxis and adhesion to endothelium in vitro. Arterioscler Thromb 1991; 11: 254-260.
24. Peng HB, Rajavashisth TB, Libby P y col: Nitric oxide inhibits macrophage-colony stimulating factor gene transcription in vascular endothelial cells. J Biol Chem 1995; 270: 1750-1755.
25. Kichuk MR, Seyedi N, Zhang X y col: Regulation of nitric oxide production in human coronary microvessels and the contribution of local kinin formation. Circulation 1996; 94: 44-51.
26. Ewing DJ, Clarke BF: Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis. Clin Endocrinol Metab 1986; 15: 855-888.
27. Allman KC, Stevens MJ, Wieland DM y col: Noninvasive assessment of cardiac diabetic neuropathy by carbon-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1425-1432.
28. Kreiner G, Wolzt M, Fasching P y col: Myocardial m-[123I]iodobenzylguanidine scintigraphy for the assessment of adrenergic cardiac innervation in patients with IDDM. Comparison with cardiovascular reflex tests and relationship to left ventricular function. Diabetes 1995; 44: 543-549.
29. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC y col: Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk. Circulation 1998; 98: 961-968.
30. Nesto RW, Phillips RT, Kett KG y col: Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: assessment by exercise thallium scintigraphy. Ann Intern Med 1988; 108: 170-175.
31. Aronson D, Rayfield EJ, Chesebro JH: Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. Ann Intern Med 1997; 126: 296-306.
32. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H y col: Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 1181-1190.
33. Yeung AC, Vekshtein VI, Krantz DS y col: The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. N Engl J Med 1991; 325: 1551-1556.
34. Di Carli MF, Tobes MC, Mangner T y col: Effects of cardiac sympathetic innervation on coronary blood flow. N Engl J Med 1997; 336: 1208-1215.
35. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. Ann Intern Med 1995; 122: 561-568.
36. Nathan DM: Some answers, more controversy, from UKPDS. United Kingdom Prospective Diabetes Study. Lancet 1998; 352: 832-833.
37. Singer DE, Nathan DM, Anderson KM y col: Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. Diabetes 1992; 41: 202-208.
38. Uusitupa MI, Niskanen LK, Siitonen O y col: Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and

abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. Diabetologia 1993; 36: 1175-1184.
39. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K y col: NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. Diabetes 1994; 43: 960-967.
40. Kannel WB, Mc Gee DL: Diabetes and cardiovascular diseases: The Framingham study. JAMA 1979; 241: 2035-2038.
41. Pan WH, Cedres LB, Liu K y col: Relationship of clinical diabetes and asymptomatic hyperglycemia to risk of coronary heart disease mortality in men and women. Am J Epidemiol 1986; 123: 504-516.
42. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). [Published erratum appears in Lancet 1999 Aug 14; 354(9178):602]. Lancet 1998; 352: 837-853.
43. Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S ycol: Hyperglycemia rather than insulin resistance is related to reduced coronary flow reserve in NIDDM. Diabetes 1998; 47: 119-124.
44. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK y col: Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. Circulation 1998; 97: 1695-1701.
45. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O y col: Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 146-154.
46. Gryglewski RJ, Palmer RM, Moncada S: Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. Nature 1986; 320: 454-456.
47. Mugge A, Elwell JH, Peterson TE, Harrison DG: Release of intact endothelium-derived relaxing factor depends on endothelial superoxide dismutase activity. Am J Physiol 1991; 260: C219-225.
48. Rubanyi GM, Vanhoutte PM: Oxygen-derived free radicals, endothelium, and responsiveness of vascular smooth muscle. Am J Physiol 1986; 250: H815-821.
49. Kukreja RC, Kontos HA, Hess ML y col: PGH synthase and lipoxygenase generate superoxide in the presence of NADH or NADPH. Circ Res 1986; 59: 612-619.
50. Tesfamariam B, Jakubowski JA, Cohen RA: Contraction of diabetic rabbit aorta caused by endothelium-derived PGH2-TxA2. Am J Physiol 1989; 257: H1327-333.
51. Ting HH, Timimi FK, Boles KS y col: Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest 1996; 97: 22-28.
52. Timimi FK, Ting HH, Haley EA y col: Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 552-557.
53. Wolf BA, Williamson JR, Easom RA y col: Diacylglycerol accumulation and microvascular abnormalities induced by elevated glucose levels. J Clin Invest 1991; 87: 31-38.
54. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A: Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. J Clin Invest 1991; 87: 432-438.
55. DeFronzo RA: Insulin resistance, hyperinsulinemia, and coronary artery disease: a complex metabolic web. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20: S1-S16.
56. Henry RR: Type 2 diabetes care: The role of insulin-sensitizing agents and practical implications for cardiovascular disease prevention. Am J Med 1998; 105: 20S-26S.
57. Hernandez Pampaloni M, Hsueh WA y col: PET determined myocardial blood flow demonstrates abnormal coronary vasomotion in insulin resistance without diabetes. (Abstract). J Nucl Med 2000; 41: 44P.
58. Dean JD, Jones CJ, Hutchison SJ y col: Hyperinsulinaemia and microvascular angina. Lancet 1991; 337: 456-457.
59. Botker HE, Moller N, Ovesen P y col: Insulin resistance in microvascular angina (syndrome X). Lancet 1993; 342: 136-140.
60. Chauhan A, Foote J, Petch MC y col: Hyperinsulinemia, coronary artery disease and syndrome X. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 364-368.
61. Murakami T, Mizuno S, Kaku B y col: Beneficial effects of troglitazone on endothelial dysfunction of coronary artery (Abstract). J Am Coll Cardiol 1999; 33: 301A.
62. Hsueh WA, Law RE: Cardiovascular risk continuum: implications of insulin resistance and diabetes. Am J Med 1998; 105: 4S-14S.
63. Zeng G, Quon MJ: Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells. J Clin Invest 1996; 98: 894-898.
64. Le Marchand-Brustel Y, Gautier N, Cormont M y col: Wortmannin inhibits the action of insulin but not that of okadaic acid in skeletal muscle: comparison with fat cells. Endocrinology 1995; 136: 3564-3570.
65. Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV y col: Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. Circulation 2000; 101: 1539-1545.
66. Barrett-Connor E, Bush TL: Estrogen and coronary heart disease in women [see comments]. JAMA 1991; 265: 1861-1867.
67. Lerner DJ, Kannel WB: Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. Am Heart J 1986; 111: 383-390.
68. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ y col: Menopause and the risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med 1987; 316: 1105-1110.
69. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC y col: Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. N Engl J Med 1991; 325: 756-762.
70. Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL y col: Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. JAMA 1991; 265: 627-631.
71. Albert CM, McGovern BA, Newell JB y col: Sex differences in cardiac arrest survivors. Circulation 1996; 93: 1170-1176.
72. Afonso L, Ramappa P, Bianco-Batlles D y col: Loss of cardioprotection in premenopausal women with diabetes mellitus (Abstract). J Nucl Med 2000; 41: 2P.
73. Lim SC, Caballero AE, Arora S y col: The effect of hormonal replacement therapy on the vascular reactivity and endothelial function of healthy individuals and individuals with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4159-4164.
74. Steinberg HO, Paradisi G, Cronin J y col: Type II diabetes abrogates sex differences in endothelial function in premenopausal women. Circulation 2000; 101: 2040-2046.
75. Moncada S, Higgs A: The L-arginine-nitric oxide pathway. N Engl J Med 1993; 329: 2002-2012.
76. Quyyumi AA: Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. Am J Med 1998; 105: 32S-39S.
77. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST y col: Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. Circulation 2000; 101: 948-954.
78. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM: Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. Circulation 2000; 101: 1899-1906.

Estado protrombótico en pacientes chagásicos crónicos

RAMON N. HERRERA, ELBA AMAYA, ROXANA VINCIGUERRA, ALFREDO COVIELLO, ROQUE SANT YACUMO, FERNANDO DE LA SERNA, SOFIA BERMAN, HECTOR LUCIARDI

En chagásicos crónicos (ChCr) es frecuente la formación de trombos con potencial embolígeno, debiendo alterarse los componentes de la tríada de Virchow (TrV): lesión endotelial, estasis e hipercoagulabilidad (H). El objetivo de este estudio fue evaluar la TrV a nivel periférico (NP) en voluntarios sanos (VS) y en ChCr. Se incluyeron 22 VS y 44 ChCr con hemoaglutinación y TIF (test de inmunofluorescencia) positivos, en clase funcional I-II, clasificación de miocardiopatía ChCr-1985, sin enfermedad tromboembólica, insuficiencia venosa profunda, sin trombos intracardíacos, laboratorio de rutina anormal u otra enfermedad de base, coagulograma anormal, sin factores de riesgo trombóticos no trombofílicos y sin fibriloflutter auricular crónico. Se estudió la TrV en miembros inferiores analizando: 1) estructura de la pared venosa (PV) de vena dorsal del pie con macroscopía (M), microscopía óptica (MO) y electrónica (ME) en 8 VS y 11 ChCr; 2) estasis sanguíneo (ES) por distensibilidad venosa con pletismografía hidráulica (PH) en 44 ChCr y 22 VS; y 3) estado de H por marcadores precoces de activación trombínica: fragmento 1+2 (F1+2) y complejo ATM (marcadores de activación trombínica) por ELISA, en 44 ChCr y 22 VS. La estructura de la PV por M y MO no mostró diferencias estadísticamente significativas (DES) entre VS y ChCr. En ChCr, se comprobó: 1) por ME, indemnidad estructural endotelial, y en la capa media de la PV aumento de tamaño del espacio intercelular por aposición de colágeno, con vacuolización celular y fibras musculares densas; 2) ES alterado, por PH, sin DES; y 3) DES ($p < 0,005$) en los niveles de F1+2, y del complejo ATM. En conclusión, al desagregar la TrV a NP, el aumento de F1+2 y del complejo ATM avalaría la hipótesis de un estado protrombótico en estadios precoces de la EChCr.

Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 457-467

La enfermedad de Chagas es una zooparasitosis endémica en nuestro país.[1-7] En el período crónico de dicha enfermedad la lesión visceral más frecuente en la Argentina es la miocardiopatía[8]. Clásicamente se consideraba que los fenómenos tromboembólicos, tanto pulmonares como sistémicos, se producían por desprendimientos de émbolos de trombos formados en zonas disquinéticas y/o en aneurismas de las cavidades cardíacas.[9-19]

En 1984 se demostró que la formación de trombos con potencial embolígeno no se limitaba exclusivamente a la trombosis intracardíaca o central sino que también existía una fuente embolígena periférica representada por la trombosis venosa profunda de miembros inferiores[20].

Para la formación del trombo es necesario que se altere el equilibrio de los componentes de la clásica tríada de Virchow: lesión endotelial, estasis sanguíneo e hipercoagulabilidad.[21]

El objetivo de esta línea de investigación fue desagregar la tríada de Virchow a nivel periférico, en voluntarios sanos y en chagásicos crónicos, para analizar si existen alteraciones del equilibro de sus componentes en estadios precoces (clase funcional I-II) de la enfermedad de Chagas crónica.[22]

MATERIAL Y METODO

Entre los años 1985 y 2000, se incluyeron en el estudio 22 voluntarios sanos (11 varones) con edad

Departamento de Hemostasia y Trombosis. Hospital Centro de Salud. Tucumán.
Dirección postal: Ramón N. Herrera. Marcos Paz 798, 3°D. 4000 Tucumán. Argentina.
e-mail: nherrera@millic.com.ar

promedio de 22,9 años ± 1,2 años y 44 chagásicos crónicos, 24 de ellos (12 varones; edad promedio: 22,7 ± 0,8 años) en clase funcional I definidos por serología positiva a 2 reacciones de conocida sensibilidad y especificidad para detectar anticuerpos de tipo IgG en suero: hemoaglutinación indirecta y test de inmunofluorescencia indirecta (para ambas reacciones valor de corte 1:32), asintomáticos, con electrocardiograma normal y Rx de tórax con IC < 0,55 y los otros 20 (10 varones; edad promedio: 25,7 ± 2,5 años) en clase funcional II, con serología positiva, electrocardiograma anormal, Rx de tórax con IC < de 0,55.

Se utilizaron los siguientes criterios de exclusión: 1) presencia de trombosis venosa profunda diagnosticada por flebografía radioisotópica bilateral por criterios internacionales[25] y presencia de embolia de pulmón, por patrón gammagráfico ventilación/perfusión (V/Q) anormal diagnosticada utilizando los criterios convencionales del PIOPED[24], realizada con cámara gamma SPECT Elcint modelo SPx4; 2) presencia de insuficiencia venosa profunda, constatada también por flebografía radioisotópica bilateral, utilizando también criterios internacionales[25]; 3) imágenes compatibles con trombos intracavitarios detectadas por ecocardiograma Doppler (Ving-Med 800); 4) coagulograma anormal: recuento de plaquetas (método directo de Brecker y Cronkite), tiempo de sangría (método de Ivy), tiempo de tromboplastina parcial activada (técnica de Bell y Alton), tiempo de protrombina (método de Quick), tiempo de trombina (Dade Behring), fibrinógeno (método de Clauss), tiempo de lisis de euglobulinas; 5) presencia de otra enfermedad de base o laboratorio de rutina anormal; 6) presencia de factores de riesgo no trombofílicos de tromboembolia venosa (edad > 40 años, várices, antecedentes de enfermedad tromboembólica, obesidad, cáncer, terapia oncológica, inmovilización prolongada, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, síndromes mieloproliferativos, síndrome nefrótico, embarazo y puerperio, estrogenoterapia sustitutiva o terapéutica); 7) presencia de fibrilo-flutter auricular crónico.

Se estudió la tríada de Virchow en miembros inferiores analizando: 1) la estructura macroscópica de la pared venosa de la vena dorsal del pie y su microscopia óptica y electrónica en 8 voluntarios sanos (6 varones) y en 11 chagásicos crónicos (5 varones y 1 mujer en clase funcional I, y 4 varones y una mujer en clase funcional II); 2) el estasis sanguíneo, midiendo la distensibilidad venosa con un modelo de pletismografía hidráulica en 44 chagásicos crónicos y 22 voluntarios sanos; 3) el estado de hipercoagulabilidad, dosando marcadores precoces de activación trombínica: fragmento 1+2 (F1+2) y complejo ATM por ELISA en 44 chagásicos crónicos y 22 voluntarios sanos.

Para evaluar la estructura de la pared venosa se procedió a realizar la disección de un trayecto de la vena dorsal del pie en una extensión de 3 cm, con anestesia local con xilocaína al 2% sin epinefrina. La toma del material fue atraumática, evitando tracciones, utilizando dos pinzas mosquito para tomar los extremos venosos, estudiando el sector intermedio de la vena. Los extremos venosos se seccionaron con bisturí, bisando las tomas de las pinzas mosquito. Se constató su aspecto macroscópico y se midió el diámetro transverso antes de realizar una nueva sección con bisturí para destinar 2 cm al estudio de microscopía electrónica y 1 cm para el estudio de la microscopía óptica. El control hemostático se realizó ligando ambos extremos venosos con catgut simple 3.0, con cierre por planos.

Para el estudio con microscopía óptica se fijó un trozo de vena en formol al 4%, deshidratándolo con alcoholes en graduación ascendente, incluyéndolo luego en paraplast. Se realizaron corte de 4 micras de espesor y se coloreó con la técnica de Goldner, por considerar que define mejor las diferentes estructuras de la pared del vaso. Los cortes se observaron con microscopio Leitz de contraste de fase.

Para el estudio con microscopía electrónica, los fragmentos de la pared venosa fueron fijados en glutaraldehído al 4,25% en PBS pH 7,4. Luego fueron nuevamente fijados en tetróxido de osmio, deshidratados e incluidos en eponaraldita. Las secciones finas fueron teñidas con acetato de uranilo y citrato de plomo, y observadas en un microscopio electrónico Zeiss 109.

Para estudiar el estasis sanguíneo se asumió la hipótesis de que el aumento del volumen venoso es directamente proporcional a la distensibilidad de la pared de la vena. Para evaluar los cambios de volumen del miembro inferior se diseñó un modelo de pletismografía hidráulica, procediendo de la siguiente manera: para obtener un cambio de volumen en el miembro inferior se realizó compresión en el muslo, durante 3 minutos, mediante un manguito apropiado, a una presión equivalente a la presión arterial media del sujeto, calculada en base a la determinación de la presión arterial sistólica y diastólica en el antebrazo, sumando a la diastólica la presión diferencial dividida en 3.

El cambio de volumen del miembro se evaluó introduciendo el mismo en una bota de goma, conectada desde el empeine a una pipeta con divisiones de 0,01 ml y ajustada de acuerdo con el número de calzado del paciente, llena de agua a una temperatura de 34°C a 35°C. El sistema fue calibrado agregando un volumen de 10 ml, antes de realizar la compresión del miembro, repitiendo tres veces

la calibración y obteniéndose el promedio. En las determinaciones efectuadas y promediadas en ambos miembros (n = 170) la variación fue de 0,03 ml ± 0,0016. La compresión del muslo originó un estasis venoso produciendo un aumento del volumen del miembro que se manifestó en un ascenso del menisco de agua de la pipeta. En 22 pacientes controles, el aumento del volumen por la compresión fue 21,2 ± 2,6 ml. Al descomprimir, el menisco no volvió a su nivel inicial, registrándose una disminución del aumento de volumen de un 50% (10,6 ml ± 1,7 ml). Los valores obtenidos en los chagásicos se expresaron en ml y fueron comparados con los obtenidos en los controles, mediante el test t de Student para muestras no apareadas.

Para estudiar el estado de hipercoagulabilidad se dosaron marcadores de trombosis: F1+2 y complejo ATM por ELISA. Para la comparación de los resultados de los chagásicos con los controles se utilizó el test de Mann Whitney con análisis de regresión logística.

RESULTADOS

Alteraciones de la pared venosa: macroscopía, microscopía óptica y electrónica

Macroscópicamente no se observaron alteraciones. Al medir el diámetro transverso del segmento estudiado (3 mm a 5 mm) no se observaron diferencias entre los pacientes chagásicos y los sujetos del grupo control.

El análisis de la estructura de la pared venosa por microscopía óptica no mostró diferencias significativas entre los pacientes chagásicos y los controles. En ambos la íntima está constituida por células endoteliales poligonales, con escasas fibras colágenas y elásticas, y algunas fibras musculares lisas. La delgada capa media está constituida por fibras musculares lisas con colágeno intersticial. La adventicia es la capa más gruesa, constituida por bandas de fibras elásticas y colágenas dispuestas en sentido longitudinal en la parte más interna (Figuras 1 y 2).

Al analizar la estructura de la pared venosa por microscopía electrónica en los sujetos del grupo control, las células endoteliales, de forma alargada o piriforme de acuerdo con el grado de contracción del vaso, se caracterizan por poseer en su citoplasma, además de las organelas clásicas, unos gránulos densos de forma esférica o alargada con contenido de alta densidad electrónica (0,1 a 0,3 micras) rodeados por una membrana simple: son los cuerpos de Weibel Palade. El endotelio descansa sobre una lámina elástica interna mal definida. La capa media se caracteriza por poseer una gruesa capa muscular que se dispone en íntimo contacto con la membrana elástica interna, que la separa de la capa íntima. Las fibras musculares están separadas de las fibras vecinas por una delgada capa de tejido conectivo, formado por fibras colágenas y reticula-

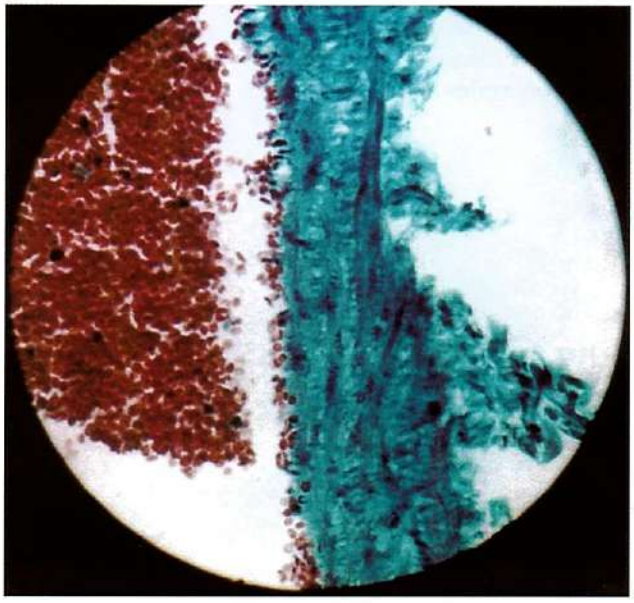


Figura 1. Detalle histológico de la pared venosa. Se observan de izquierda a derecha: la luz del vaso ocupada por eritrocitos, células endoteliales de la íntima, fibras musculares y haces de tejido conectivo de la túnica media y la adventicia. Coloración de Goldner X:10.

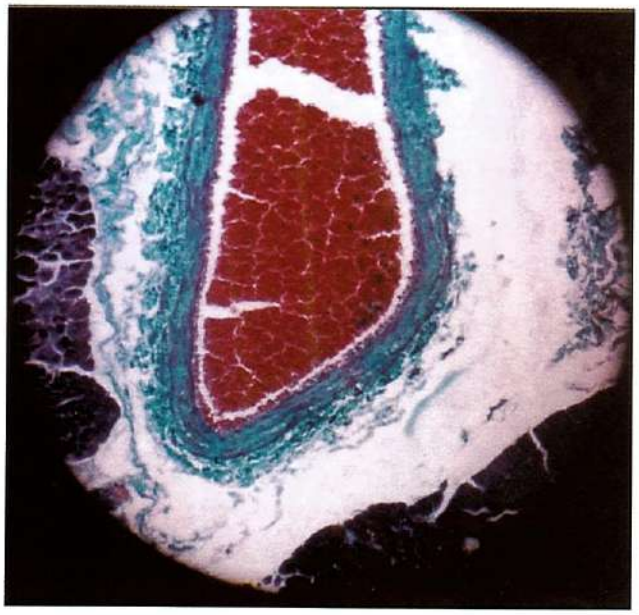


Figura 2. Detalle histológico del corte transverso de una vena dorsal del pie. Se observan claramente las 3 capas de la vena. De adentro hacia fuera se observa la luz del vaso ocupada por elementos formes de la sangre, preponderantemente eritrocitos en color rojo, fibras musculares de la capa media en color azul pardo, y la adventicia de color verdoso. Coloración de Goldner X:40.

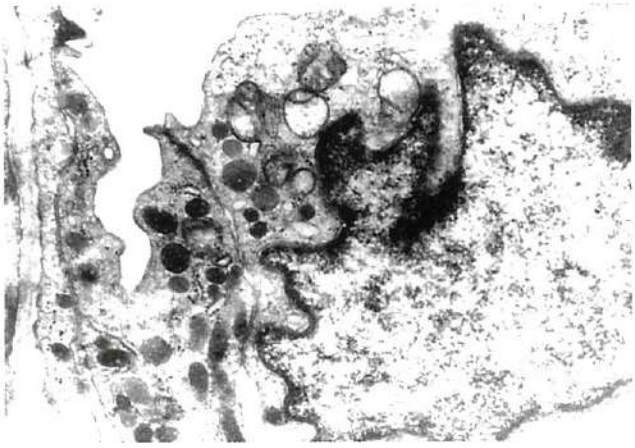


Figura 3. Se observan células endoteliales con gran cantidad de gránulos densos en su citoplasma. X: 27.000. (Sujeto control).

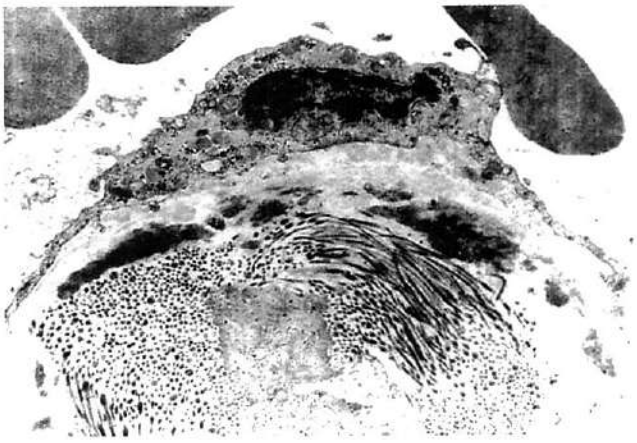


Figura 4. En la parte superior se observa una célula endotelial, en contacto con la membrana elástica interna, debajo de la cual existen gruesos haces de fibras colágenas. X:12.000. (sujeto control).

res, que delimita un espacio intercelular de 30 a 60 nanomicras. En algunos sitios esta distancia es menor, observándose una estrecha relación con las fibras vecinas. En los chagásicos las células endoteliales tampoco presentaron alteraciones ultraestructurales. Las uniones intercelulares y la membrana plasmática estaban bien conservadas. No se observaron variaciones cualicuantitativas en las organelas celulares ni en los gránulos endoteliales (Figuras 3 y 4).

En la capa media, desde el punto de vista ultraestructural sí hubo diferencias significativas entre los chagásicos y los controles. Las fibras musculares lisas se presentaron con características normales solamente en dos casos; en los nueve restantes se observó vacuolización celular alrededor del núcleo, definida por un espacio de menor densidad electrónica en el cual se agrupan algunas organelas y faltan los miofilamentos que se agrupan en el citoplasma periférico; también se observaron núcleos en picnosis y signos de involución celular (Figuras 5-7).

El cambio más significativo se produjo a nivel del espacio intercelular de las fibras musculares de la capa media. Este espacio, muy aumentado de tamaño y siempre ocupado por fibras colágenas, alcanzó desde 60 nanomicras hasta varios micrones. De esta manera se pierden los puntos de contacto íntimo entre célula y célula.

No se encontraron nidos de amastigotes ni otras formas del parásito; tampoco se observaron reacciones inflamatorias.

La adventicia está formada por tejido conectivo laxo, con redes elásticas y haces colágenos de un



Figura 5. Se observan 3 fibras musculares con una gran vacuolización central. X: 7.000. (Paciente chagásico).

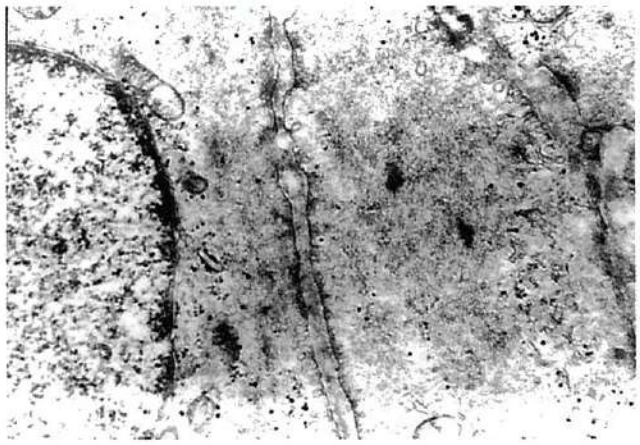


Figura 6. En el espacio intercelular que separa las fibras musculares se observan puntos de estrecho contacto. X: 35.000. (Sujeto control).

TABLA 1

RESULTADOS OBTENIDOS DEL ESTUDIO DE PLETISMOGRAFIA HIDRAULICA

	Fase de compresión		*Fase de descompresión*	*Recuperación de volumen**
Sujetos controles (n = 22)	21,2 ± 2,6 ml		10,6 ± 1,7 ml	50%
Pacientes chagásicos CF I (n = 24)	16,6 ± 2,0 ml	21,7%*	10,0 ± 1,3 ml	59,8%
Pacientes chagásicos CF II (n = 20)	18,8 ± 2,4 ml	11,3%*	10,4 ± 2,1 ml	55,9%

Los valores expresan el promedio ± error estándar (ES) de las determinaciones en ambos miembros inferiores. *: El aumento de volumen en la fase de compresión en ChCr CF I y II fue menor que el aumento de los sujetos controles. La diferencia expresa el porcentaje de disminución con respecto al control, estadísticamente no significativo para el método empleado. **: El porcentaje expresa el grado de recuperación del volumen después de la descompresión. Una cifra menor significa una mejor recuperación.

TABLA 2

VALORES DE MEDIA (M), DESVIO ESTANDAR (DS) PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS (PACIENTES Y CONTROLES), VALOR ESTADISTICO t Y SU CORRESPONDIENTE p VALUADA PARA CADA UNA DE LAS VARIABLES

Variables	*Chagásicos M ± DS*	*n*	*Controles M ± DS*	*n*	*T*	*p*
Fragmento 1+2	4,2 ± 1,5 nmol/l	42	1,9 ± 0,7 nmol/l	22	8,38	0,005
ATM	18,5 ± 1,5 ng/ml	42	13,5 ± 4,4 ng/ml	22	4,55	0,005

espesor variable que oscila entre 30 y 45 micras, y en las capas próximas a la media contiene algunos haces de músculo liso longitudinal. En algunos casos (2 controles y 3 chagásicos) se identificó la *vena venarum* que, penetrando todo el espesor de la adventicia, se agotaba en un trayecto variable en las capas superficiales de la media. En la adventicia no se evidenciaron diferencias entre pacientes chagásicos y casos control.

Estasis sanguíneo: pletismografía hidráulica

En la muestra control los valores en fase de compresión fueron 21,2 ± 2,6 ml y en fase de descompresión el valor obtenido fue de 10.6 ± 1,7 ml (50%).

En los chagásicos crónicos en clase funcional I, en la fase de compresión la medición de volúmenes en miembros inferiores fue de 16,6 ± 2,0 ml y en la fase de descompresión el valor obtenido fue 10,0 ± 1,3 ml, similar al control, con una disminución del volumen del 21,7% sin significación estadística.

En los chagásicos crónicos en clase funcional II, en la fase de compresión la medición de volúmenes en miembros inferiores fue de 18,8 ± 2,4 ml y en fase de descompresión el valor obtenido fue 10,4 ± 2,1 ml, similar al control con una disminución del volumen del 11,3% sin significación estadística.

Los resultados obtenidos no mostraron diferencias significativas en la distensibilidad venosa en los chagásicos crónicos (en clase funcional I-II) respecto del grupo control (Tabla 1).

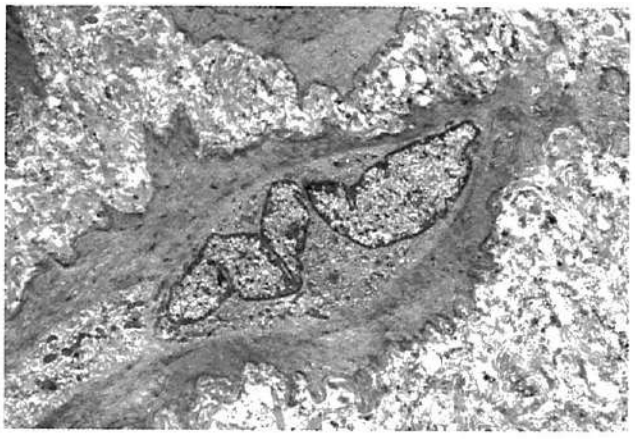


Figura 7. Fibras musculares lisas entre las cuales se observa gran cantidad de colágeno. En la zona superior izquierda se ve una fibra con gran densidad y núcleo en picnosis. X: 5.000. (Paciente chagásico).

Hipercoagulabilidad: marcadores de activación trombínica

Los valores obtenidos para marcadores de activación trombínica en esta muestra se presentan en la Tabla 2.

Se comprobó una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de F1+2 y del complejo ATM ($p < 0,005$) entre chagásicos crónicos y el grupo control según el test de Student. Para la comprobación de poblaciones se usó el test de Mann Whitney, encontrándose una diferencia significativa entre chagásicos y controles para los marcadores de activación trombínica F1+2 y ATM; resultando del análisis por regresión logística una fuerte asociación

con la enfermedad (u: 13,6 y 2,2 para F1+2 y complejo ATM, respectivamente, y diferente de 0) (Tabla 3).

DISCUSION

En los segmentos venosos estudiados, obtenidos de pacientes chagásicos crónicos en clase funcional I-II, no se encontró lesión estructural endotelial. En los modelos experimentales existentes se corrobora que la lesión estructural endotelial no es imprescindible para el comienzo de la trombogénesis venosa ya que la hiperplasia elástico colágena de la pared de la vena, la hipotonía venosa, la incontinencia valvular, la mala regulación de la capacitancia venosa, la alteración de la permeabilidad endotelial, el enlentecimiento de la filtración selectiva, las modificaciones de la captación de metabolitos (O_2/glucosa), las alteraciones energéticas asociadas al natural envejecimiento de la célula endotelial y el estasis sanguíneo en los senos venosos de las venas profundas que genera flujos turbulentos, particularmente en el ángulo de implantación de las valvas, constituyen hechos fundamentales que pueden iniciar la cascada trombogénica[25-34]. En todos los casos, el cambio más significativo se produjo a nivel del espacio intercelular de las fibras musculares. Este espacio está muy aumentado de tamaño, alcanza desde 60 nanomicras hasta varios micrones, y siempre está ocupado por fibras colágenas, de modo que se pierden los puntos de íntimo contacto entre las células por las que se transmite el impulso nervioso ya que la pared venosa se encuentra inervada por escasas fibras simpáticas que presentan dilataciones en las cuales se acumula, y posteriormente se libera, el neurotransmisor. La terminación nerviosa está separada de la célula muscular lisa por un espacio sináptico relativamente grande en el cual se libera el neurotransmisor. Este, una vez liberado, llega a la célula efectora por difusión y la excitación se transmite de una célula a otra por uniones estrechas[35,36]. Estos hallazgos morfológicos, correlacionados con los conocimientos fisiológicos, explicarían la falta de sincronismo en la contracción muscular de la pared venosa de los enfermos chagásicos crónicos lo cual afectaría la distensibilidad venosa, favoreciendo el estasis.

A partir de los clásicos trabajos de Koberle, se ha propuesto que las alteraciones del sistema nervioso autónomo producirían, en esta enfermedad, denervación en distintas partes del organismo, lo cual podría explicar el hallazgo de megavísceras[37-62].

En relación con la fisiopatología de la denervación podemos decir que existe alteración y disminución de los ganglios y las fibras nerviosas[63-70]. Se ha demostrado la existencia de mecanismos inmunológicos. Los antígenos liberados por las formas amastigotes tisulares sensibilizarían a las neuronas existentes en las vecindades de los pseudoquistes rotos generando una respuesta inmunológica humoral y celular que actuaría sobre las neuronas sensibilizadas, determinando su destrucción por ser ellas reconocidas como el propio parásito. La liberación de autoantígenos de las neuronas, consecuencia de su destrucción, determinaría la aparición de una respuesta de naturaleza autoinmune contra las células neuronales, la cual podría agravar o perpetuar la destrucción de las mismas[71,72]. Se ha demostrado la coexistencia de anticuerpos antitripanosoma *cruzi* y anticuerpos antinervio ciático[73]. En el suero de pacientes chagásicos crónicos se ha constatado la presencia de anticuerpos IgG circulantes que se unen y modulan la funcionalidad de los receptores cardíacos β1-adrenérgicos y muscarínicos colinérgicos, comportándose como agonistas parciales capaces de inducir desensibilización o regulación negativa de los mismos receptores[74-84].

TABLA 3

VALORES DE LOS PARAMETROS DE LAS REGRESIONES Y SUS RESPECTIVOS ERRORES ESTANDAR

Variables	*B1*	*BE*	*u*	*Int. Conf. para u*
Fragmento 1+2	2,610	0,668	13,6*	(3,5 - 52,19)
ATM	0,187	0,233	2,2*	(1,4 - 3,6)

*: $p < 0,05$

La distensibilidad venosa depende de varios factores, entre ellos el tono del músculo liso de la pared venosa, el cual a su vez depende directamente del simpático[85-88].

Los resultados obtenidos en este estudio por medio de la pletismografía hidráulica muestran la alteración de la distensibilidad venosa en los pacientes chagásicos crónicos comparados con los controles, aunque sin alcanzar significación estadística. Estos resultados no apoyan la hipótesis de un aumento de la capacitancia venosa, producido por denervación simpática, en estadios precoces del período crónico. Las causas posibles serían: a) la aposición de colágeno en la capa media de la vena, que contrarrestaría el efecto denervatorio, y b) un trastorno de la permeabilidad de la pared venosa, especialmente a nivel capilar, que provoque fuga de fluidos desde el espacio intravascular al espacio intersticial, ya que en nuestra experiencia nunca se recuperó el volumen inicial de calibración.

La denervación en la enfermedad que nos ocupa es progresiva ya que, la clasificación de miocardiopatía chagásica crónica de Puigbo y colaboradores[89], que incluye la medición de la fracción de eyección,

el movimiento posterior de la pared del VI y que aplica un protocolo estandarizado para el estudio de la denervación en el aparato cardiovascular, establece que, a nivel central, pueden no existir aún alteraciones de la denervación en los estadios precoces (IA-IB) de la enfermedad de Chagas crónica. Acorde con los resultados de Bestetti y colaboradores[90], que evaluaron el sistema nervioso autónomo cardíaco y periférico dosando catecolaminas (epinefrina y norepinefrina) a nivel del seno coronario y sangre periférica, detectando en los pacientes chagásicos evidencia bioquímica de disfunción autonómica cardíaca con preservación de la actividad autonómica periférica.

Si bien existen métodos no invasivos utilizados para medir la distensiblidad venosa[91], en la literatura consultada no se encontraron trabajos realizados aplicando modelos transportables de pletismografía hidráulica para medir la distensibilidad venosa en miembros inferiores de pacientes chagásicos crónicos. La elección del modelo pletismográfico utilizado se debió a razones de operabilidad, ya que debía ser fácilmente transportable para realizar los estudios.

El concepto de estado hipercoagulable ha variado desde los trabajos originales de Virchow hasta nuestros días. Inicialmente el concepto de hipercoagulabilidad se asimilaba con el de hiperviscosidad pero actualmente se entiende como estado de hipercoagulabilidad a la presencia, en determinados individuos, de potencialidades trombóticas que predisponen a la trombogénesis, favoreciendo la cinética plasmática que lleva a la formación de trombina, activando el endotelio y los elementos formes de la sangre (especialmente plaquetas, pero también eritrocitos y leucocitos) y/o perturbando la actividad fibrinolítica normal que tiene a su cargo la lisis de eventuales depósitos de fibrina que pueden formarse en la luz del árbol vascular, como así también factores hemorreológicos que alteran el flujo y producen fenómenos de turbulencia. Son los denominados factores de riesgo trombóticos.

A su vez, los marcadores de trombosis se definen como la presencia y/o aumento de la concentración plasmática de ciertos productos derivados de la activación de los diferentes sistemas que intervienen en la trombogénesis.

Para averiguar si en nuestros enfermos existía un estado protrombótico, dosamos marcadores precoces de activación trombínica (fragmentos 1+2 y complejo ATM), elegidos por su sensibilidad y porque cumplen con los criterios de causalidad de una variable[92].

De acuerdo con las clasificaciones de Yamamoto y Saito[93] y Lopez Paloma y colaboradores[94], adaptadas para este estudio, los marcadores de trombosis se agruparon en: 1) *fragmentos derivados de la activación de las proteínas de la coagulación*, representado fundamentalmente por el F1+2, que resulta de la transformación de la protrombina en trombina; 2) *proteasas y complejos que éstas forman con sus inhibidores*: complejo T-ATIII - IXa-ATIII - Xa-ATIII, complejo ATM (T / IXa / Xa / XIa-ATIII) y complejo plasmina α_2 antiplasmina; 3) *productos de degradación derivados principalmente de la acción trombínica o de la fibrinó(geno)lisis*: fibrinopéptidos A y B; PDF/pdf, dímero D; 4) *marcadores de activación plaquetaria*: FP4, β-tromboglobulina; 5) *marcadores de fibrinólisis*: tiempo de lisis de euglobulinas pre y postcompresión y dosaje de TPA y PAI1.

Para valorar la importancia de la presencia significativamente elevada de los marcadores precoces de activación trombínica dosados, se describen las funciones de la trombina y la generación de dichos marcadores.

La trombina juega un papel central en la fisiología de la hemostasia y en el mecanismo patogénico de la trombosis. La generación de trombina provoca tanto activación plaquetaria como clivaje del fibrinógeno y, a través de la activación del FXIII, estabiliza la fibrina. Además es importante en su autorregulación, ya que en presencia de trombomodulina activa a la proteína C que, junto con la proteína S, inactivan a los factores Va y VIIIa, impidiendo de esta manera la posterior generación de trombina. Por último, la trombina interactúa con las células endoteliales provocando la liberación del activador tisular del plasminógeno (tPA), de prostaciclina y de óxido nítrico, por lo cual induce activación del plasminógeno a plasmina e inhibición de la función plaquetaria; además, aumenta la permeabilidad endotelial, favorece la angiogénesis y la proliferación celular[95].

Al iniciarse la vía final común, cuando se activa el factor X, tanto por vía intrínseca como por vía extrínseca, el factor Xa resultante forma un complejo con los fosfolípidos, el calcio y el factor V (protrombinasa). El factor V es el cofactor de la reacción y su actividad es incrementada por la trombina. La protrombinasa actúa sobre la protrombina y produce un primer clivaje a nivel de la unión arginina-treonina, que libera el fragmento 1+2, quedando un producto intermedio, la pretrombina, que por una segunda proteólisis dará lugar a una molécula de dos cadenas unidas por un puente disulfuro que es la trombina[96].

La antitrombina III es una glicoproteína que pertenece a la familia de las serpinas, también llamadas "inhibidores suicidas". Es el mayor inhibidor fisiológico de la trombina y del factor Xa. También inhibe a los factores IXa, XIa, XIIa, a las calicreínas

y la plasmina, entre otras proteasas, y participaría en la regulación de la vía extrínseca, actuando sobre el factor VIIa complementando la acción del TFPI[97]. La inhibición de las proteinasas por la antitrombina es lenta en relación con otras reacciones en las que intervienen serinproteasas, aunque este proceso puede ser acelerado hasta dos mil veces por la heparina, y en mucho menor medida por el heparán sulfato.

El complejo ATM es un marcador de la unión de la AT III con la trombina, y con los factores IXa, Xa y XIa. De este modo la ATIII, al complejarse no tan sólo a la trombina sino a otras serinproteasas, resulta un marcador más sensible[97-99].

En las Conferencias de Consenso realizadas sobre Prevención y Tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Venosa, se establecieron tres grandes grupos de riesgo: *de índole general* (edad, obesidad, inmovilización, antecedentes de tromboembolismo venoso, várices, trombofilias congénitas y adquiridas, otras alteraciones hematológicas); 2) asociados a técnicas quirúrgicas de alto, mediano y bajo riesgo; 3) asociados a condiciones o procesos médicos (ACV, gestación y puerperio, anticonceptivos orales y tratamientos hormonales sustitutivos, neoplasias y tratamientos oncológicos, IAM, insuficiencia cardíaca derecha e izquierda y arritmias).[100-105]

En un estudio realizado sobre 1.231 pacientes con trombosis venosa profunda se ha constatado que el 96% de los casos presentaba uno o varios factores de riesgo trombótico, siendo la frecuencia de trombosis venosa profunda más elevada cuanto mayor era el número de factores de riesgo acumulados por el paciente[104], como así también, que el endotelio venoso disfuncional posee cierta "memoria" que estaría involucrada en la recurrencia del mismo evento ya que en la evolución natural de la trombosis venosa se comprobó una recidiva del 15% a los 2 años, del 30% a los 4 años y del 70% a los 8 años.[105]

Si bien existen pautas claramente establecidas por consensos sobre la modalidad profiláctica o terapéutica que debe adoptarse en esta patología, no existen referencias precisas sobre el tiempo óptimo en el cual debe realizarse profilaxis en un determinado evento ni sobre cuál sería el tiempo óptimo de duración del tratamiento antitrombótico luego de un primer evento. En las recurrencias trombóticas, la conducta terapéutica actual es realizar tratamiento prolongado o permanente, conducta vinculada sobre todo con la permanencia de factores de riesgo[106-108].

La intención de aplicar los criterios de inclusión y exclusión utilizados en este estudio se orientó a que solamente queden gravitando como factores de riesgo trombótico las trombofilias congénitas y algunas adquiridas, como el síndrome antifosfolipídico. Si la enfermedad de Chagas crónica debe interpretarse como una trombofilia o no, constituye nuestra línea de investigación actual. El otro motivo en la selección rigurosa de pacientes fue para no alterar la sensibilidad del dosaje de los marcadores cuyas concentraciones plasmáticas pueden verse afectadas por distintos factores[109].

El aumento significativo de marcadores de activación trombínica (F1+2 y ATM) avalaría la hipótesis de que en los estadios precoces de período crónico de la enfermedad de Chagas existe un estado protrombótico. Esta patología evoluciona con un deterioro orgánico progresivo razón por la cual es coherente pensar que dicho estado protrombótico se perpetuaría e incluso se agravaría con la evolución de la enfermedad, constituyendo un factor de riesgo trombótico independiente.

Este hallazgo sugiere la conveniencia de un replanteo de las conductas profilácticas y terapéuticas que hoy se utilizan en las manifestaciones tromboembólicas de esta patología.

CONCLUSIONES

Al desagregar a nivel venoso periférico, los diferentes componentes que integran la tríada de Virchow en pacientes chagásicos en estadios precoces del período crónico (clase funcional I-II) se constató:

1) Indemnidad endotelial estructural.

2) Alteraciones en la capa media con aposición de colágeno; el cambio histopatológico más significativo.

3) Trastornos de la distensiblidad venosa en las clases funcionales estudiadas, debidos probablemente a un proceso denervatorio aunque sin alcanzar significación estadística.

4) La existencia de un estado protrombótico evaluado por marcadores precoces de activación trombínica (F1+2 y complejo ATM), con significación estadística, que puede ser considerado un factor de riesgo trombótico independiente. Su presencia aconsejaría replantear las conductas profilácticas y terapéuticas que se asumen actualmente en las manifestaciones tromboembólicas de la enfermedad de Chagas crónica.

SUMMARY

PROTHROMBOTIC STATE IN CHRONIC CHAGASIC PATIENTS

Background. In chronic Chagasic patients (CrCh) thrombus formation is frequent, with potential embolism. The Virchow' triad (VTr) components have to be altered: endothelium damage, stasis and hipercoagulability (H). The purpose of this study was

to explore the VTr at peripheric level (PL) in healthy volunteers (HV) and in CrCh.

Methods. There were included 22 HV and 44 CrCh, in stages I-II of the 1985 clinical classification of Chagas' heart disease, with positive indirect immunofluorescence and hemagglutination tests, and without thromboembolism illness, deep venous insufficiency, hemostasis abnormal parameters, chronic atrial fibrillation, or non thrombophilic thrombotic risk factors. The VTr was studied in the lower limbs, exploring 1) the venous wall structure (VW) of the foot dorsal vein with macroscopy (M), optic (OM) and electronic microscopy (EM), in 8 HV and 11 CrCh; 2) sanguine stasis (SS) through venous distensibility with hydraulic plethysmography (HP); and 3) H state by early markers of thrombinic activation: 1+2 fragment (1+2 F) and ATM complex by ELISA in 22 HV and 44 CrCh.

Results. There were no statistically significant differences (SSD) in the VW structure by OM between HV and CrCh. In CrCh the VW EM showed endothelial indemnity and increased size of the intercellular space in the mid-layer, because of collagen apposition with cellular vacuolization and dense muscular fibres. The SS, through PH, was altered without SSD. There was increased 1+2 F levels and ATM complex ($p < 0.005$).

Conclusions. The increased 1+2 F levels and ATM complex ($p < 0.005$) would support the hypothesis of a prothrombotic state in early stages of chronic Chagas' heart disease.

Bibliografía

1. Rassi A, Rassi A, Little WC: Chagas' heart disease. Clin Cardiol 2000; 12: 883-889.
2. Hagar JM, Rahimtoola SH: Chagas' heart disease. Curr Probl Cardiol 1995; 20: 825-924.
3. Bonet AH: Epidemiología de la Enfermedad de Chagas en la República Argentina. Simposium Internacional sobre Enfermedad de Chagas. Buenos Aires, 1972, pp 153.
4. Bonet AH, Madoery RJ: Enfermedad de Chagas. Editores Posse R, Mouzo G, Barrios N. Buenos Aires, 1981.
5. Mansullo EC: Epidemiología de la Enfermedad de Chagas en la Argentina. Rev Fed Arg Cardiol. 1988; 17: 141-154.
6. Cichero JA, Bonet AH y col: Investigación de la Enfermedad de Chagas-Maza en los ciudadanos de la clase 1944. Segundas Jornadas Epidemiológicas Argentinas, 11/5/1967.
7. Carcavallo RV: Entoepidemiología de la enfermedad de Chagas en la República Argentina. Tesis de doctorado. Universidad Nacional de Córdoba, Argentina, 1967.
8. Milei V, Storino RS: Miocardiopatía chagásica crónica: un enfoque para el clínico general. Ed. Club de Estudio, Buenos Aires, 1980.
9. Castagnino HE, Cicco JA, Thompson AC: Miocardiopatía embolígena en la enfermedad de Chagas. Medicina (Buenos Aires) 1978; 38: 35.
10. Oliveira JSM, Correa de Araujo R, Navarro M, Muccillo G: Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. Am J Cardiol 1983; 52: 147.
11. Andrade Z, Andrade S: Cardiopatía chagásica. Anatomía patológica. I Congreso Argentino de Parasitología y Simposio Internacional sobre Enfermedad de Chagas, Buenos Aires, 1972.
12. Anselmi A, Pifano F, Suárez J, Gurdiel D: Myocardiopathy in Chagas' disease. Comparative study of pathology findings in chronic and experimental Chagas' myocarditis. Am Heart J 1966; 72: 469.
13. Mott K, Hagstrom J: The pathologic lesions of the cardiac autonomic nervous system in chronic Chagas' myocarditis. Circulation 1965; 31: 273.
14. Arteaga Fernández E, Pereira Barretto AC, Ianni BM y col: Trombose cardíaca e embolia em pacientes falecidos de cardiopatia chagasica cronica. Arq Bras Cardiol 1989; 52: 189.
15. Rocha HP, Andrada ZA: Fenômenos tromboembólicos pulmonares em pacientes portadores de miocardite cronica chagasica. Arq Bras Med 1955; 45: 355-364.
16. Lopes ES, Márquez JO, Costa Neto B y col: Associação entre acidentes vasculhares encefálicos e doença de Chagas. Rev Soc Bras Med Trop 1991; 24: 101.
17. Nieva AR, Andrade ZA: Embolia cerebral em portadores de miocardite crônica chagásica. O Hospital 1962; 61: 373.
18. Marin-Neto JA, Andrade ZA: Why is there predominance of right heart failure in Chagas' disease: Arq Bras Cardiol 1991; 57: 181-183.
19. Carrasco Guerra H, Avilan L, Barboza J y col: Enfermedad tromboembólica pulmonar y de los miembros inferiores en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva global crónica. Arch Inst Cardiol Mex 1978; 48: 214.
20. Palacios G, Avellaneda M, Herrera RN: Trombosis en Chagas. Premio Castex, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, 1984.
21. Virchow R: Gesammeltte Abdhaudlungen, Frankfurt 1856. Die cellular Pathologie in a anrer. Begründung and physiologische und pathologische, Gewebelhere. Berlín, A. Hirschwald 1858.
22. Storino R, Schaposnik E, Barousse J y col: Clasificación clínica de la miocardiopatía chagásica crónica e historia natural. Bol A N de Medicina (Buenos Aires) 1985; 63: 160.
23. Pujol del Poso A: Medicina nuclear. Aplicaciones diagnósticas de los isótopos radiactivos. Series Monográficas Médicas. Editorial Científica Médica, Barcelona, 1980, pp 175-184.
24. PIOPED: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis. JAMA 1990; 263: 2753-2759.
25. Nowak A, Gurewich V: Thrombolysis with streptokinase in rabbits. Dose-response, fibrin-clot specificity and laboratory evaluation of fibrinolytic effect. Thromb Diath Haemorrh 1974; 31: 265-272.
26. Dupe RJ, English PD, Smith RAG y col: The evaluation of plasmin and streptokinase activator complexes in a new rabbit model of venous thrombosis. Thromb Haemost 1981; 46: 528-537.
27. Korninger C, Matsuo O, Suy R y col: Thrombolysis with human extrinsic (tissue type) plasminogen activator in dogs with experimental jugular vein thrombosis. J Clin Invest 1982; 69: 537-580.
28. Colen D, Stassen JM, Verstrate M: Thrombolysis with human extrinsic (tissue type) plasminogen activator in rabbits with experimental jugular vein thrombosis. Effect of molecular form and dose of activator, age of thrombus and route of administration. J Clin Invest 1983; 71: 368-376.
29. Sheperd JT: Physiology of circulation in human limbs in health and disease. WB Saunders Co, Londres, 1963.
30. Whelan RF: Control of peripheral circulation in man. Springfiels III, Charles C Thomas, 1967.
31. Whilmore RL: Rheology of circulation. Pergamon Press, 1968.
32. Gore RW, Bohken HG: Pressure regulation in the microcirculation. Fed Proc 1975; 34: 1031-1037.
33. Ganger HJ, Goodman AH, Cook BH: Metabolic models of

microcirculation regulation. Fed Proc 1975; 34: 1025-1030.
34. Johnson PC: Local regulatory mechanisms in the microcirculation. Fed Proc 1975; 34: 2005.
35. Pinto JEB: Fisiología del sistema nervioso autónomo. *En*: Cingolani HE, Houssay AB: Fisiología humana. El Ateneo, Buenos Aires, 2000, pp 796.
36. Ganong WF: Review of Medical Physiology. Appleton & Lange, 19ª ed, 1999, pp 573.
37. Kobërle F: Die Chagaskrankheit eine Erkranking der neurovegetativen peripherie. Wien Klon Wschr 1956; 68: 333.
38. Kobërle F, Alcantara FG: Mecanismo da destruição neuronal do sistema nervoso periférico na moléstia de Chagas. Hospital (Rio) 1960; 57: 1057.
39. Alcantara FG: Sistema neurovegetativo do coração na moléstia de Chagas experimental. Rev Goiana Med 1961; 7: 111.
40. Köberle F: Chagas' disease and Chagas' syndrome. The pathology of American trypanosomiasis. Bull World Health Organiz 1970; 4: 739.
41. Köberle F: The causation and importance of nervous lesions in American trypanosomiasis. Adv Parasito 1968; 6: 63.
42. Ciconelli A: Estudo quitativo dos neuronios do plexo hipogastrico inferior em ratas nomais e em infectados pelo trypanosoma cruzi. I Mang Diss Fac Med Ribeirao Preto. 1963.
43. Davila DR, Russell Rd, Donis JH: Cardiac parasypathetic abnormalities: Cause or consequence of Chagas' heart disease? Parasitol Today 1988; 5: 327.
44. Rossi L: Neuroanatomopathology of the cardiovascular system. *En*: Kulbertus HE Ernack G (eds): Neurocardiology. Futura Publishing Co Inc., Mount Kisco, 1988.
45. Amorim DS, Olsen EGJ: Assessment of heart neurons in dilated (congestive) cardiomyopathy. Br Heart J 1982; 47: 11.
46. Gallo L, Filho JM, Maciel BC y col: Functional evaluation of sympathetic and parasympathetic system in Chagas' disease using dynamic exercise. Cardiovasc Res 1987; 21: 922.
47. Iosa D, De Quattro V, De Ping Lee D y col: Plasma norepinephrine in Chagas' cardioneuromyopathy: a marker of progressive dysautonomia. Am Heart J 1989; 117: 882.
48. Oliveira JSM: A natural human model of intrinsic heart nervous system denervation: Chagas' cardiopathy. Am Heart J 1985; 110: 1092.
49. Andrade Z: Pathology of autonomic nervous lesions in chagasic cardioneuropathy. Workshop on American Trypanosomiasis and the nervous system. Pan American Health Organization (Buenos Aires) 1992: 5-7.
50. Muñiz J, Penna de Azevedo A: Novo conceito da doença de Chagas (Tripanosomiase Americana). O Hospital 1974; 32: 165.
51. Torres CM, Mello RP: Sistema nervioso autónomo do coração em caso cronico de doença de Chagas não associado ao megaesofago. Hospital (Rio) 1958; 54: 813.
52. Rezende JM de, Luqyetti AO: Chagasic megavisceras. Workshop on American Trypanosomiasis and the Nervous System. Pan American Health Organization (Buenos Aires) 1992.
53. Rezende JM de: Chagasic mega-syndromes and regional differences. En: New approach in American Trypanosomiasis Research, Washington PAHO, Sc. 1975, Pub N° 318: 195-205.
54. Cunha Tc, Souto PE, Bonini N y col: Megaesofago, megacolon e alterações electrocardiograficas em candidatos a no Município de Santa Maria, Rio Grande do Sul. Rev Goiana Med 1987; 33: 17.
55. Dantas RO, Godoy RA, Oliveira RB y col: Cholinergic innervation of the lower esophageal sphincter in Chagas' disease. Braz J Med Bio Res 1987; 20: 527.
56. Tafuri WLL, Maria TA, Lopes ER: Lesões do plexo mienterico do esofago, do jejuno e do colon de chagasicos cronicos. Estudo ao microscópios eletronico. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1971; 13: 76.
57. Moreira H, Rezende JM de, Sebba F y col: Chagasic megacolon. Coloproctology 1985; 7: 260.
58. Costa R, Alcantara FG: Plexos submucoso e mienterico do ileo humano na molestia de Chagas. Rev Bras Med 1966; 23: 599.
59. Raia A, Acquaroni D, Correa Netto AL: Contribuição ao estudo da etiopatogenia do megaduodeno. Rev Goiana med 1961; 7: 1.
60. Rezende JM de : The digestive tract in Chagas' disease. Mem Inst Oswaldo Cruz 1984; 79 (suppl): 93.
61. Rezende JM de : Enfermedad de Chagas y megavisceras. Congreso Argentino de Protozoología y Reunión sobre Enfermedad de Chagas. Huerta Grande, Córdoba, Argentina, 1984.
62. Mahler-Araujo MB, Chimelli L: Autonomic dysfunction in Chagas' disease: lack of participation of the vagus nerve. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000; 94: 405-408.
63. Lopes ER: Contribuição ao estudo dos ganglios cardíacos (sistema nervoso autônomo) em chagasicos cronicos. Hospital (Rio) 1966; 70: 265.
64. Chapadeiro E, Lopes ER, Pereira FE: Denervaçao parasimpatica e hipertrofia do miocardo em chagasicos cronicos. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1967; 9: 40.
65. Lopes ER: Estudo comparativo dos ganglios subepicardicos nas cardiopatías chagasicas crônicas, reumatica e hipertensiva. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1970; 12: 365.
66. Lopes ER, Chapadeiro E, Almaeida HO y col: Contribuição ao estudo de anatomia patológica dos corações de chagasicos falecidos subitamente. Rev Soc Bras Med Trop 1975; 9: 269.
67. Suares JA: Los ganglios neurovegetativos intracardíacos en la patogenia de la miocarditis chagásica. Gaz Med Bahía 1969: 69-73.
68. Brito Costa R: Grado de denervación en individuos chagásicos "sintomáticos" y "asintomáticos". Bol Chil Parasitol 1969; 24: 75.
69. Herzog E, Martinex A: Alteraciones patológicas de los ganglios vegetativos intra y extracardíacos. Rev Sudamer Morfol 1944; 2: 1.
70. Lopes ER, Tafuri WL: Involvement of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease. Rev Soc Bras Med Trop 1983; 16: 206.
71. Ribeiro Dos Santos R, Olavo Marquez J: Mecanismos inmunológicos comprometidos en la destrucción neuronal que ocurre en la enfermedad de Chagas. Rev Neurolog Arg 1977; 3: 439-442.
72. Ritacco V, Khoury EL, Cossio PM y col: Un anticuerpo contra nervio periférico en la enfermedad de Chagas. Rev Neurolog Arg 1977; 3: 442-447.
73. Gea S, Ordoñez P, Cerbán F y col: Chagas' disease cardioneuropathy: association of anti-Trypanosoma cruzi and anti-sciatic nerviantibodies. Am J Trop Med HyG 1993; 49 (S): 581-588.
74. Sterin-Borda L, Perez Leiros C, Wald M y col: antibodies to β1 and β2 adrenergic and cholinergic lymphocyte receptors in Chagas' disease. Clin Exp Inmunol 1988; 74: 349.
75. Gorelik G, Genaro AM, Sterin-Borda L y col: Human chagasic IgG interacting with lymphocyte neurotransmitter receptors triggers intracellular signal transduction. Clin Inmunol Immunopathol 1990; 55: 221.
76. Sterin-Borda L, Gorelik G, Genaro A y col: Human intracellular signal transduction. FASB J 1990; 4: 1661.
77. Sterin-Borda L, Borda ES, Fink S y col: Effect of PHA-stimulate human lymphocyte on isolated rat atria: Participation of lipooxygenase products of arachidonic acid metabolites. Naunyn Schmiedederberg Arch Pharmacol 1983; 324: 58.
78 Sterin-Borda L: T-lymphocytes from cruzi infected mice

after heart contractility: participation of arachidonic acid metabolites. J Mol Cell Cardio 1992; 24: 9.
79. Perez Leiros C, Sterin-Borda L, Cossio PM y col: Potential role of mononuclear cell infiltration on the autoimmune myocardial dysfunction. Clin Exp Inmunol 1986; 63: 648.
80. Perez Leiros C, Sterin-Borda L, Borda ES: Lymphocytes infiltration induced dysfunction in autoimmune myocarditis: role of SRS-A. J Mol Cell Cardiol 1988; 20: 149.
81. Sterin-Borda L, Cantore M, Pascual J y col: Chagasic IgG binds and interacts with β adrenoreceptor coupled adenylate cyclase system. Int Inmunopharmacol 1986; 8: 581.
82. Sterin-Borda L, Gorelik G, Borda ES: Chagasic IgG binding wiht cardiac muscarinis cholinergic receptors modifies cholinergic-mediated cellular transmembrana signals. Clin Inmunol Immunopathol 1991; 61: 387.
83. Pascual J, Borda ES, Sterin-Borda L: Chagasic IgG modifies the activities of sarcolemmi ATAse through a β adrenergic mechanism. Life Sci 1987; 40: 513.
84. Machado CRS, de Oliveira DA, Magalhaes MJ y col: Trypanosoma cruzi infections in rats induced early lesion of the heart noradrenergic nerve terminals by a complement-independent mechanism. J Neurol Transm 1994; 97: 148-159.
85. Beaconsfield P: Veins after sympathectomy. Surgery 1954; 36: 771.
86. Burch Ge, Murthada AM: Study of the venomotor tone in a short intact venous segment of the forearm of man. Am Heart J 1956; 51: 807.
87. Clark JH: The elasticity of veins. Am Physiol 1933; 105: 418.
88. Donegan JF: The physiology of the veins. J Physiol 1921; 55: 226.
89. Puigbo JJ, Giordano H, Cuarez C y col: Clinical aspects in Chagas' disease. *En*: Madoery RJ, Madoery C, Camera MI (eds): Actualizaciones en la enfermedad de Chagas. Buenos Aires, Organismo Oficial del Congreso Nacional de Medicina, Noviembre 1992, pp 27-38.
90. Bestetti RB, Couthino-Neto J, Staibano L y col: Niveles periféricos y en el seno coronario de catecolaminas en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa por enfermedad de Chagas. Cardiology 1995; 83: 202-206.
91. Davies AH, Magee TR, Hayward J y col: Non-invasive methods of measuring venous compliance. Phlebology 1992; 7: 78-81.
92. Rouvier J, Scazziota A: Factores y marcadores de riesgo de trombosis. Cuadernos de Trombosis. Infomed. Tomo 1, Cap. 3, pp 39-40.
93. Yamamoto K, Saito H: Diagnosis of predictive state of disseminated intravascular coagulation. Nippon Rinsho 1993; 51: 74-78.
94. López Y, Paloma MJ, Riponi J y col: Measurement of the thrombotic markers in the assessment of acquired hypercoagulables states. Thromb Res 1999; 93: 71-78.
95. Rocha E, Panizo C, Lecumberri R y col: Inhibidores directos de la trombina. Revista Iberoamericana de Trombosis y Hemostasia 2000; 13: 27-48.
96. Scazziota A, Altman R: El mecanismo de la hemostasia normal. Cuadernos de Trombosis. Infomed. 1999. Tomo 1, Cap. 1, pp 12.
97. Simmonds RE, Lane DA: Regulation of coagulation. Cap. III. *En*: Loscalzo J, Schafer A (eds): Trombosis and hemorrhage. Williams & Wilkins Ed, Baltimore, Maryland, USA, 1998, 2nd ed, pp 45-76.
98. Amiral J, Vissac AM, Mimillia F y col: Développement d'un anticorps monoclonal especifique de l'AT III modifié (ATM) et utilisation pour le dosage des complexes AT III-serine-esterases sur plasma. Reunion GEHT, Cahen, 13-14 Juin 1989.
99. Amiral J, Vissac AM, Mimillia F y col: Assay of blood activation by measurement of AT III serine-esterases complexes (ATM) using a specific monoclonal antibody 4C9. Thromb Haemostasis 1989; 62: 479.
100. Incidencia y factores de riesgo en la enfermedad tromboembólica venosa. Rev Iberoamer Thromb Hemost 1999; 12: 49-55.
101. Haas S: European Consensus Statement on the Prevention of Venous Thromboembolism. Blood Coagulation and Fibrinolysis 1993; 4: 55-58.
102. Alpert JS, Dalen JE: Epidemiology and natural history of venous thromboembolism Progr Cardiovasc Dis 1994; 36: 417-422.
103. Prevention of Venous Thrombosis and Pulmonar Embolism. Consensus Conference. JAMA 1986; 6: 744-748.
104. Bergqvist MD: Prolonged prophylaxis in postoperative medicine. Semin Thromb Hemostas 1997; 23: 140-144.
105. Carter CJ: The natural history and epidemiology of venous thromboembolism. Prog Cardiovasc Dis 1994; Suppl: 425-438.
106. Coon WW, Willis PW: Recurrents of venous thromboembolism. Surgery 1973; 73: 823.
107. Fennerty AG, Dolben J, Thomas P y col: A comparison of 3 and 6 weeks anticoagulation in the treatment of venous thromboembolism. Clin Lab Haematol 1987; 9: 17-21.
108. Francek UK, Schlch I, Jager KA y col: Prospective 12-year follow-up study of clinical and hemodynamic secuelae after deep vein thrombosis in low-risk patients (Zurich Study). Circulation 1996; 93: 74-79.
109. Altman R, Scazziota A, Rouvier J: El mecanismo de la trombosis. Cuadernos de Trombosis. Infomed. 1999, Tomo I, Cap 2, pp 36.

A cada instante, la Naturaleza inicia el más largo de los viajes, y a cada instante lo termina. GOETHE

ELECTROCARDIÓGRAFOS

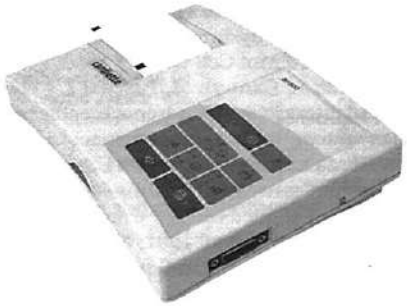
cardiette
MEDICAL DEVICES

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

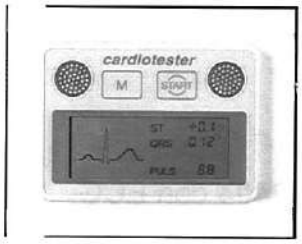
ELECTROCARDIÓGRAFOS

cardiette MEDICAL DEVICES



Daedalus View Ergo

- Adaptabilidad a cada necesidad individual
- 3,4,6 o 12 canales en formato A4
- Display gráfico
- Teclado alfanumérico
- Programa de interpretación de ECG
- Protocolos de prueba de esfuerzo
- Memoria de 70 trazados
- Conexión a PC



Cardiotester

- Adquisición a través de los pulgares de 10 seg. De ECG
- Análisis de Arritmias
- Transmisión de ECG a través de modem tel. o PC
- Pantalla de LCD

ESPIROMETRÍA



Pneumos 300

- Versátil en su uso
- No necesita calibración
- Preciso incluso con flujos bajos
- Fácilmente programable

Pneumos 400

- Capacidad vital forzada
- Capacidad vital lenta
- Máxima ventilación voluntaria
- Pruebas de provocación branquial
- Pantalla gráfica
- Impresión incorporada (papel normal)
- Capacidad de almacenamiento (100 p)
- Función con red y pilas
- Software para Windows



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

VISA

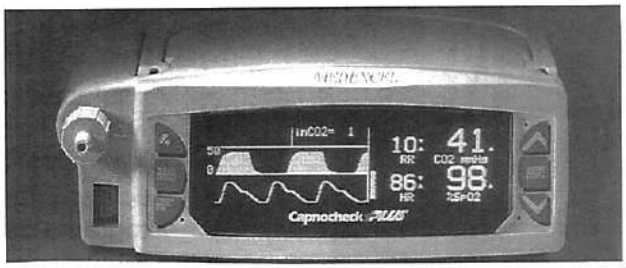
Distribuidor Exclusivo en la Argentina:
Roeder SRL - Maza 917 Capital Federal
Tel: 4931-3000/6483 Fax: 4932-8141
email: roeder@sinectis.com.ar
Visite Nuestra Página web: http://webs.sinectis.com.ar/roeder

Roeder SRL

MONITORES, OXICAPNÓGRAFOS y Kits de Ergometría para conectar a PC

MedExcel Inc.

Oxicapnógrafo **Medexcel 9004**

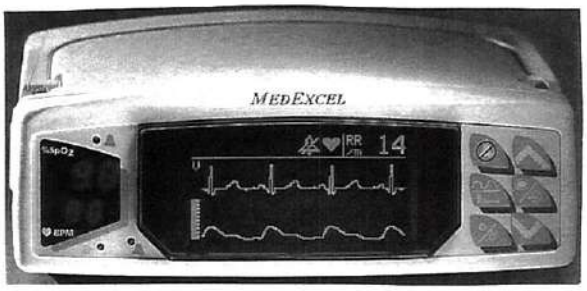


Oxímetro Portátil **2001** y **3001** con y sin alarmas





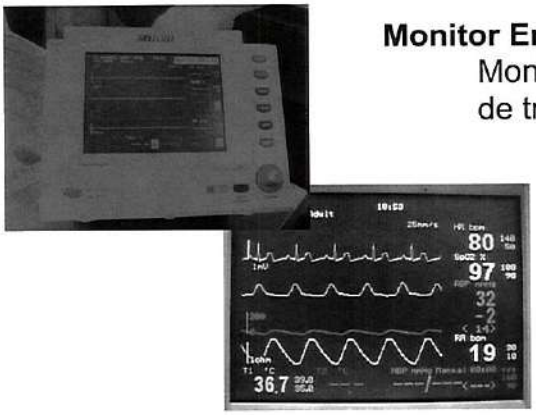
Kit de ECG y Ergo para conectar a notebook o PC, modelo **ECGLAB**



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

MONITORES Y CENTRALES DE ALTA SOFISTICACIÓN

mennenmedical

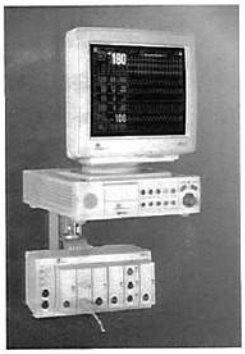


Monitor Entour

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

Valor de los ecorrealzadores en la definición del endocardio ventricular izquierdo cuando se utiliza segunda armónica tisular

EDUARDO M. ESCUDERO, RICARDO R. RONDEROS, DIOMEDES B. CORNELI, GRACIELA R. REYES, SERGIO HASSON, MARCELO PORTIS, NORA FABRIS

El conocimiento del estado de la función ventricular izquierda es muy importante para la definición de conductas terapéuticas, para la estratificación del riesgo y para determinar el pronóstico en las afecciones cardíacas. La utilidad de la ecocardiografía en esa evaluación es indudable, aunque utilizando transductores transtorácicos no se obtienen imágenes adecuadas en el 10%-15% de los pacientes. Recientemente se han impulsado distintas modalidades para la obtención de las imágenes, con el fin de mejorar la identificación de los bordes endocárdicos y disminuir esas limitaciones. Utilizando dos de esas nuevas modalidades (ecorrealzadores y análisis de la señal reflejada por segunda armónica) evaluamos la capacidad de las mismas para mejorar la identificación del endocardio en un grupo de pacientes enviados para un estudio diagnóstico por diferentes causas. Se evaluaron 22 pacientes consecutivos, 13 hombres y 9 mujeres, con edad promedio de 65,6 ± 10 años, realizando en cada caso un ecocardiograma 2D con segunda armónica antes y después de administrar PESDA como ecorrealzador (infusión continua endovenosa de 20 ml a 2-5 ml/min). Se obtuvieron imágenes desde la ventana paraesternal (eje corto) y la apical (eje largo, 2 y 4 cámaras) analizadas posteriormente por 2 observadores independientes. Se usó la segmentación convencional (16 segmentos) para la lectura de las imágenes y un puntaje cualitativo para la identificación del endocardio ventricular izquierdo (2 óptima, 1 regular y 0 no visualización). Establecido el puntaje en cada segmento fueron sumados y divididos posteriormente por 16 (total de segmentos) en cada paciente, obteniendo así el índice de visualización del endocardio (IVE). Al analizar a la totalidad de los pacientes, el IVE fue similar para la lectura con segunda armónica (2ªA) solamente o con 2ªA + contraste (C) (2ª A: 1,82 ± 0,37; C: 1,96 ± 0,15; p = NS). Cuando se estudió el valor del IVE segmento por segmento se observó que el C mejoró la identificación del endocardio principalmente en los segmentos apicales (inferior 2ªA: 1,63 ± 0,65; C: 1,86 ± 0,35 [p < 0,02]; lateral 2ªA: 1,59 ± 0,66; C: 1,90 ± 0,29 [p <0,01]; septal 2ªA: 1,63 ± 0,65; C: 1,90 ± 0,29 [p < 0,03]). La lectura independiente de los 22 pacientes (704 segmentos, 2 estadios cada paciente) mostró concordancia en el 91% de los segmentos (639/704) cuando se analizó la lectura globalmente. Al observar separadamente el análisis hecho con 2ªA y con C se comprobó que la concordancia era mayor al utilizar el segundo método (kappa 2ªA: 0,20; C: 1). Los resultados analizados indican que a la más precisa identificación del endocardio del ventrículo izquierdo se añade, cuando se analizan imágenes con segunda armónica, una mayor capacidad para identificar los segmentos apicales y mayor coincidencia en la lectura luego de administrar contraste, destacando el rol de los ecorrealzadores dentro de las herramientas del método para mejorar su exactitud diagnóstica.

Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 473-479

Instituto de Cardiología La Plata. Magister de Ultrasonido en Cardiología. Universidad Nacional de La Plata.

Dirección postal: Eduardo M. Escudero. Magister de Ultrasonido en Cardiología. Facultad de Ciencias Médicas. 60 y 120. 1900 La Plata. Buenos Aires. Argentina.

Recibido: Marzo de 2001

Aceptado: Abril de 2001

El conocimiento del estado de la función ventricular izquierda es de extrema importancia tanto para la definición de conductas terapéuticas como para la estratificación del riesgo y la determinación del pronóstico en las diferentes afecciones cardíacas[1,2]. La utilidad demostrada por la ecocardiogra-

fía en esa evaluación ha hecho que la cuantificación de la función ventricular izquierda sea una de las indicaciones más solicitadas para la realización de un estudio ecocardiográfico[5].

Sin embargo, para llevar a cabo una correcta evaluación de la función sistólica regional y/o global del ventrículo izquierdo es necesaria una adecuada visualización de los bordes endocárdicos a lo largo del ciclo cardíaco, la cual no siempre es obtenida. En la práctica diaria, entre el 10% y el 15% de los pacientes a los que se les realiza un estudio con transductor transtorácico no permite obtener imágenes adecuadas para realizar dicha evaluación[4,5].

Esta limitación técnica para la correcta visualización del borde endocárdico encuentra como causas principales a la obesidad, la presencia de enfermedades pulmonares crónicas y otros factores vinculados con la configuración torácica del paciente y/o con el escenario clínico en el cual debe resolverse el problema (pacientes en unidad coronaria o terapia intensiva, pacientes en el postoperatorio inmediato). Es probable que en estas poblaciones seleccionadas, con mayor prevalencia de enfermedad coronaria, el porcentaje de estudios no diagnósticos sea superior al 10%-15% encontrado en la población general.

Recientemente se ha impulsado el desarrollo de diferentes modalidades para la obtención de imágenes tendientes a mejorar la identificación de los bordes endocárdicos y disminuir esas limitaciones.[6-8] El análisis de las imágenes a través de los sonidos reflejados que tienen una frecuencia múltiplo de la fundamental (segunda armónica)[9] y la administración por vía endovenosa de ecorrealzadores que logren franquear la circulación pulmonar y plenificar la cavidad ventricular izquierda (eco-contraste)[10] son dos de los métodos destinados a mejorar la definición de los bordes endocárdicos.

La necesidad de realizar una inyección endovenosa para la administración de los ecorrealzadores colocaría a esta técnica en desventaja respecto del análisis de la segunda armónica que, incorporado en la mayoría de los equipos de última generación, se puede utilizar en todos los casos sin alterar la metodología habitual del estudio diagnóstico de rutina.

A los efectos de comprobar si existe diferencia en la capacidad para identificar los bordes endocárdicos del ventrículo izquierdo entre el eco-contraste y los estudios con segunda armónica, hemos diseñado el presente trabajo con pacientes enviados a estudio diagnóstico por diferentes causas, donde la definición de la función sistólica global o regional del ventrículo izquierdo era de significativa importancia.

MATERIAL Y METODO

Población estudiada

Se estudiaron 22 pacientes consecutivos, 13 hombres y 9 mujeres, con edad promedio de 65,6 ± 10 años. Cinco de estos pacientes (3 hombres y 2 mujeres) fueron enviados con diagnóstico de cardiopatía isquémica, 9 (5 hombres y 4 mujeres) para evaluación de la función ventricular, 4 (3 hombres y 1 mujer) por hipertensión arterial, 2 (hombres) por fibrilación auricular y 2 (mujeres) por valvulopatías.

Estudio ecocardiográfico

Los estudios fueron realizados por ecocardiografistas experimentados, con un equipo ATL 5000 utilizando transductores de banda ancha 2-4 mHz. Las imágenes fueron adquiridas desde ventana paresternal: eje corto y ventana apical: eje largo, 2 y 4 cámaras a los efectos de visualizar los 16 segmentos según la división sugerida por la American Society of Echocardiography[11].

Las imágenes mencionadas fueron obtenidas utilizando análisis de segunda armónica tisular solamente (At) y luego de administrar contraste endovenoso (EC), grabándose en super-VHS para ser analizadas en forma independiente por ecocardiografistas en formación. En la Figura 1 se puede observar una imagen desde ventana apical (4 cámaras) obtenida en uno de los pacientes utilizando ambos métodos.

Segunda armónica tisular

Recientes investigaciones en el campo de los ecorrealzadores permitieron identificar, entre los sonidos reflejados por las burbujas, la presencia de ondas con diferente frecuencia que la de los ultrasonidos emitidos por el transductor; los sonidos con el doble de frecuencia vibratoria de la emitida, definida como segunda armónica, resultaban prevalentes[12]. En este marco se comprobó también que esta segunda armónica, aunque de menor amplitud, se generaba a medida que las ondas sonoras se propagaban a través del tejido[13]. Como gran parte de los artefactos y la atenuación que altera la obtención de imágenes adecuadas ocurre en las partes más próximas a la pared torácica, debido a la interferencia de costillas y/o pulmón, y la segunda armónica se genera predominantemente a mayor profundidad dentro de los tejidos, la utilización de filtros selectivos y el procesamiento de esa señal resulta en una mejoría de la relación señal/ruido y en una franca disminución de los artefactos del campo próximo[14]. Optimizados para el análisis de la armónica tisular, los transductores utilizados emiten a una frecuencia media de 2 mHz y analizan los

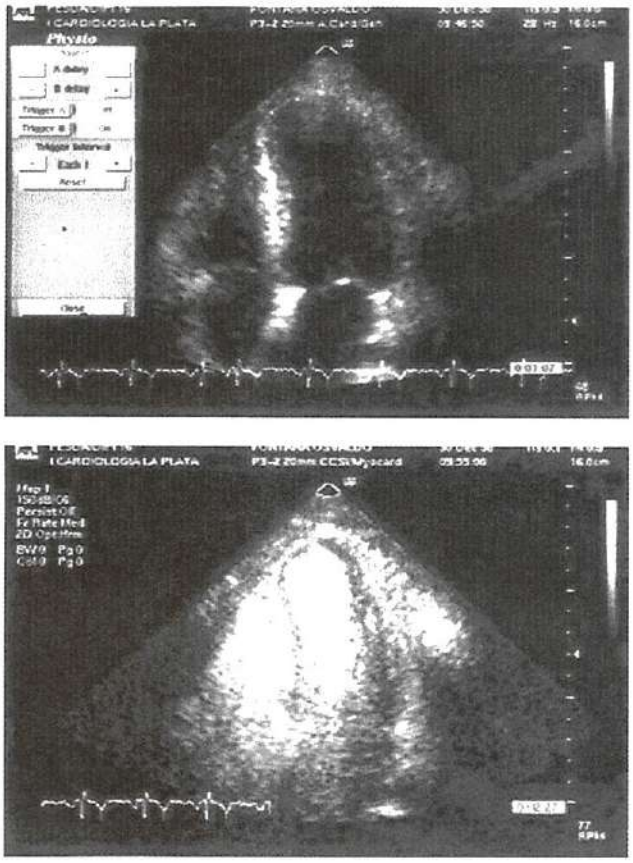


Figura 1. Imágenes obtenidas en uno de los pacientes estudiados. Arriba: vista de 4 cámaras desde ventana apical con segunda armónica. Abajo: la misma vista, luego de administrar el contraste. Obsérvese la mejor definición de los segmentos apicales del endocardio utilizando contraste.

sonidos reflejados con frecuencia vibratoria media de 4 mHz.

Ecorrealzador

El agente utilizado para este estudio se consiguió sonicando burbujas de perfluorocarbono en una solución de albúmina y dextrosa (PESDA), de acuerdo con lo descripto por Porter y colaboradores[15]; 20 ml de PESDA fueron diluidos posteriormente en 80 ml de solución salina para infundirla continuamente a una velocidad entre 2 a 5 ml/min a través de una línea endovenosa colocada en una vena antecubital. La velocidad de la infusión fue modificada hasta obtener una opacificación completa del ventrículo izquierdo, evitando la atenuación de las porciones basales de esa cavidad.

Análisis de las imágenes

Como se indicó anteriormente, las imágenes registradas fueron grabadas en súper VHS siendo posteriormente analizadas por dos observadores en forma independiente.

Se dividió al miocardio del ventrículo izquierdo en 16 segmentos[11], aplicándose un puntaje para cuantificar la visualización del borde endocárdico[16]. Se adjudicó 0 si el borde no era identificado, 1 cuando la visualización era parcial a lo largo del ciclo cardíaco o en forma incompleta a lo largo del segmento, y 2 con identificación completa del mismo. El puntaje así obtenido fue utilizado para calcular el índice de visualización del endocardio (IVE). Para ello se sumaron los puntajes de cada segmento y se dividió esa suma por el número total de segmentos que teóricamente deberían identificarse, es decir, 16.

El IVE fue utilizado para tener una información global de la identificación del endocardio analizando todos los segmentos y para definir la visualización de cada segmento del miocardio por separado (anterior, septal, inferior, posterior, lateral y apical). A su vez, este análisis fue efectuado en las dos situaciones referidas: con segunda armónica tisular y luego de la administración del ecorrealzador.

Análisis estadístico

Las variables numéricas fueron expresadas a través de la media y su correspondiente desvío estándar. Las diferencias entre las medias de los índices de resolución endocárdica comparando las dos situaciones (segunda armónica y ecorrealzador) fueron analizadas por el test de t para muestras independientes. El coeficiente kappa fue utilizado para determinar la concordancia de las mediciones obtenidas por los dos observadores independientes. Un valor $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Identificación del endocardio

Al analizar a todos los pacientes se observó que la identificación del endocardio en forma global, sin discriminar los diferentes segmentos, fue similar cuando se usaba segunda armónica solamente (IVE: 1,82 ± 0,37) o cuando se agregaba contraste (IVE: 1,96 ± 0,13). La representación de esos resultados puede observarse en la Figura 2.

Al separar la identificación por segmento se mejoró el rendimiento diagnóstico utilizando contraste en los apicales (Figura 3). El índice de visualización del endocardio en el segmento inferoapical fue de 1,63 ± 0,65 con armónica a 1,86 ± 0,35 ($p < 0,02$) al inyectar PESDA. En el lateroapical fue de 1,59 ± 0,66 con armónica a 1,90 ± 0,29 ($p < 0,01$) luego del contraste. El septal, de 1,63 ± 0,65 alcanzó 1,90 ± 0,29 ($p < 0,03$) con el ecorrealzador.

Análisis de concordancia

La lectura independiente de los estudios corres-

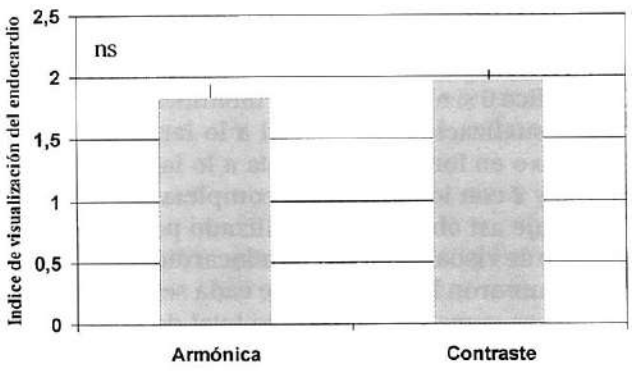


Figura 2. Indice de visualización del endocardio. Se representan los valores promedio con sus respectivos desvíos estándar del índice de visualización del endocardio al analizar globalmente todos los segmentos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar la imagen con 2ª armónica o con contraste.

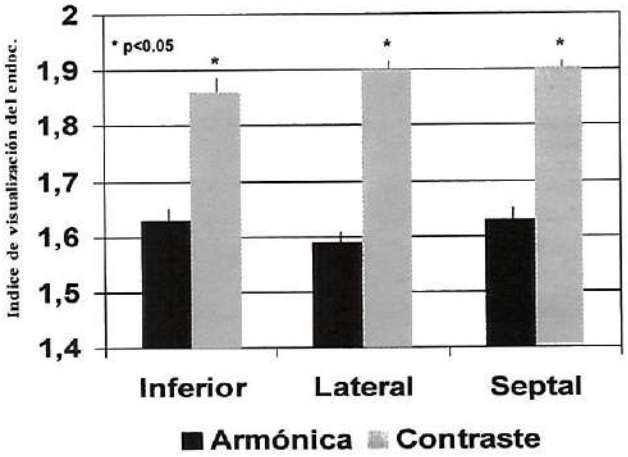


Figura 3. Indice de visualización del endocardio. Se representa el valor del índice de visualización del endocardio analizando los segmentos apicales. Se puede observar cómo la administración de contraste mejoró el valor del mismo.

pondientes a estos 22 pacientes, analizando el total de 704 segmentos (16 leídos con segunda armónica y 16 con segunda armónica más contraste en cada paciente) mostró una concordancia del 91% (639/704).

Cuando se consideraron las lecturas según la utilización de armónica solamente o de armónica con contraste, se pudo observar que la identificación del endocardio con la semicuantificación descripta (0, 1, 2) en la interpretación de los observadores no experimentados mostró un bajo nivel de concordancia con la segunda armónica (kappa 0,20) y una coincidencia completa cuando se utilizó segunda armónica con el ecorrealzador.

DISCUSION

La adecuada visualización de los bordes endocárdicos sigue siendo uno de los desafíos más importantes para los estudios ecocardiográficos. Aunque los pacientes con ventanas inadecuadas, que impiden técnicamente obtener imágenes diagnósticas se encuentran entre el 10% y el 15% en la actualidad[4,5], dentro de ese grupo existen individuos con mayor probabilidad de padecer enfermedades cardíacas debido a la existencia de factores de riesgo como el tabaquismo y la obesidad. Es importante superar esas limitaciones porque, a pesar de ellas, la ecocardiografía sigue siendo el método utilizado más ampliamente en la evaluación de la función ventricular debido a su bajo costo y al potencial diagnóstico de otras alteraciones cardíacas.

Armónica tisular

En la constante evolución de la tecnología aplicada a estos estudios para disminuir sus limitaciones, han aparecido en los últimos años diferentes opciones con resultados variados[6,7,17,18].

Tradicionalmente, los estudios ecocardográficos se basan en el análisis de la reflexión de los sonidos que retornan con frecuencia similar a la del sonido emitido por el transductor. Sin embargo, existen efectos acústicos que generan sonidos en respuesta no lineal (frecuencias vibratorias diferentes a las emitidas por el transductor) que resultan de la interacción de los ultrasonidos con diferentes estructuras a lo largo de su propagación, generando a su vez nuevos sonidos con frecuencias vibratorias diferentes. A medida que los ultrasonidos progresan a través de los tejidos, el haz incrementa su ancho y genera sonidos de alta frecuencia no lineal. Una parte de estos sonidos, múltiplos de la frecuencia del sonido original, son identificados como armónica[12,15,19,20].

La aparición del contraste en el terreno de la ecocardiografía debió ser acompañada de ciertos cambios en el análisis del ultrasonido, generándose así el desarrollo del estudio de esas armónicas[21]. Esta técnica impulsada para los estudios con ecorrealzadores fue utilizada posteriormente con buenos resultados en el análisis de tejidos y en la identificación de bordes (armónica tisular)[15] siendo, entre los nuevos aportes, el que más rápidamente se incorporó al laboratorio de ecocardiografía. Estudios recientes han demostrado de qué manera la utilización de la armónica tisular ha mejorado la calidad de las imágenes, comparándola con la utilización del análisis convencional de la señal (fundamental)[16,22].

En un estudio previo hemos observado una significativa mejoría en la identificación de bordes al utilizar la armónica tisular en relación con el análisis fundamental, incluso en pacientes con mala ventana ecocardiográfica[23].

Estos hallazgos llevaron a incorporar esta modalidad en todos los estudios diagnósticos, principalmente cuando era necesaria la definición de motilidad segmentaria o de función ventricular. Teniendo en cuenta, a su vez, que el mayor porcentaje de pacientes referidos para definir motilidad y función ventricular izquierda son aquellos con cardiopatía isquémica sospechada o confirmada, la población analizada en este estudio estuvo orientada en ese sentido, utilizando como base la armónica tisular.

Por lo tanto, no sorprende que se hayan obtenido valores altos de índice de resolución del endocardio y una buena identificación de los segmentos laterales en coincidencia con los referidos por Kasprzak y colaboradores[16].

De todas maneras, es sabido que la cantidad de energía armónica generada a medida que el sonido atraviesa los tejidos está relacionada con una serie de variables (el cuadrado de la presión de incidencia, la frecuencia fundamental, la distancia hasta la que se ha logrado propagar la onda y las características no lineales de los tejidos atravesados)[24], limitando la identificación de algunas regiones, como pueden ser las más cercanas al transductor que, en algunas incidencias, son de importancia (ápex en vista desde cuatro cámaras).

Recientemente, Rubin y colaboradores[25] informaron una significativa mejoría en la identificación de bordes utilizando segunda armónica tisular en comparación con fundamental en pacientes con ventana inadecuada, considerando que la inclusión de individuos con buena ventana podría disminuir el rendimiento diagnóstico de los estudios con segunda armónica, debido probablemente a la disminución del rango dinámico y a la necesidad de aumentar la longitud del pulso que compromete la resolución axial. En nuestras observaciones no fue seleccionado el paciente según la calidad de su ventana acústica, pero de todas formas no fue el objetivo comparar la identificación del endocardio entre armónica tisular y fundamental.

El análisis de los resultados muestra en nuestros casos un menor rendimiento en el análisis de imágenes con armónica en relación al realizado con contraste en el estudio de los segmentos apicales. Esto está en coincidencia con la limitación referida al analizar imágenes de estructuras próximas al transductor utilizando segunda armónica tisular.

Eco-contraste

La administración por vía endovenosa de sustancias capaces de atravesar los capilares pulmonares y tener cierta persistencia para ofrecer un blanco de reflexión en el *pool* sanguíneo de las cavidades izquierdas es otro de los recursos empleados para mejorar el rendimiento de la técnica en la identificación de bordes. Estudios previos han demostrado una significativa mejoría en la resolución del borde endocárdico en pacientes jóvenes o sin patología cardíaca utilizando un agente de contraste con burbujas de aire (Albunex)[26]. Desafortunadamente, la aplicación clínica de estos hallazgos ha sido limitada debido al corto período de vida útil del agente de contraste, a la labilidad de este tipo de burbujas de aire ante la presión intracavitaria y a la disminución del pasaje por el capilar pulmonar en pacientes con bajo volumen minuto[27-29]. Por otra parte, Main y colaboradores[30] mostraron que la definición del endocardio fue superior cuando la lectura se hacía con segunda armónica que cuando se la hacía utilizando Albunex como sustancia de contraste.

La incorporación de nuevos agentes de contraste ha disminuido algunas de esas limitaciones y diferentes autores refieren también una clara mejoría en el rendimiento diagnóstico de los estudios para definición de bordes[31,32].

En nuestras observaciones hemos administrado PESDA, agente de contraste con burbujas de perfluorpropano. Como lo demostraron los resultados, la cuantificación de bordes en forma global resultó similar utilizando la segunda armónica o segunda armónica más contraste, a diferencia de lo manifestado por otros autores[31,33]. Sin embargo, como ya se analizó, al considerar el valor de ambos métodos segmento por segmento, el contraste resultó superior en la resolución de los bordes de la región apical. Este mayor rendimiento del contraste en esa región debe ser vinculado, por un lado, con la generación de menor energía de la segunda armónica en las zonas próximas al transductor por la escasa distancia recorrida, y por otro lado, al ser uniforme la distribución del contraste en la cavidad, el número de partículas capaces de reflejar el sonido debe ser similar en toda la profundidad de la cavidad, no encontrando diferencias en la capacidad para identificar el endocardio a distintos niveles del ventrículo.

Variabilidad interobservador

Considerando que la ecocardiografía requiere cierto entrenamiento, principalmente para la interpretación de imágenes donde es fundamental la definición del endocardio, en nuestras observaciones decidimos analizar la variabilidad interobservador con dos ecocardiografistas en período formativo.

A pesar de que la coincidencia global de lectura llevada a cabo por los dos observadores en todos los segmentos (704 en total, 16 por paciente en dos estadios armónica y contraste en cada caso) fue buena (91%), al estudiar separadamente cada situación encontramos un mejor rendimiento al analizar las

imágenes con contraste.

Es evidente que si bien la administración de contraste determina una mayor complejidad al estudio y su realización requiere un adecuado grado de entrenamiento, cuando se interpretan las imágenes aún por lectores no experimentados, la respetabilidad de la lectura mejora sensiblemente, aumentando la confiabilidad del método.

Limitaciones del estudio

La población analizada fue pequeña y seleccionada, pudiendo condicionar las interpretaciones; de todas maneras, la mayoría de los pacientes fueron enviados para estudios diagnósticos de isquemia miocárdica o para estratificación de riesgo en pacientes con patología isquémica conocida. Por otra parte, este tipo de población es la más necesitada de una correcta definición de los bordes endocárdicos.

Además, la forma de incorporar los pacientes al estudio no permitió seleccionar solamente a aquellos que ofrecieran dificultades por la característica de la ventana ecocardiográfica.

Otra limitación fue no haber analizado el impacto que la mejoría en la definición de los bordes pudo haber tenido en la toma de decisiones clínicas, por ejemplo, si se mejoró la exactitud diagnóstica o si se redujo la necesidad de utilizar otras técnicas alternativas de diagnóstico por imágenes.

CONCLUSION

A la mejoría referida en la identificación del endocardio del ventrículo izquierdo cuando se analizan imágenes con segunda armónica se observó en este estudio una mayor capacidad para identificar los segmentos apicales y mayor coincidencia en la lectura cuando se administró además una sustancia de contraste de segunda generación. Esto indica el papel que puede llegar a tener el uso de ecorrealzadores dentro de las herramientas del método para mejorar su exactitud diagnóstica.

SUMMARY

VALUE OF THE CONTRAST-ECHO IN THE LEFT VENTRICULAR ENDOCARDIAL DEFINITION WHEN USING TISSUE-SECOND HARMONIC

Endocardial resolution during 2-dimensional echocardiography is technically limited in at least 10% to 15% of patients. Because assessment of regional and global ventricular function is dependent on adequate visualization of the endocardium throughout the cardiac cycle, techniques that enhance delineation between the blood pool and endocardial surface may increase diagnostic accuracy.

This study compares the capacity of tissue harmonic imaging (HI) alone and with intravenous perfluorocarbon sonicated albumin (PESDA) (C) to improve endocardial visualization.

Echocardiographic studies with HI and C were sequentially performed in 22 patients (pts) (13 male; 65.6 ± 10 years old). Images were acquired at baseline in the apical 4-chamber, apical 2-chamber, long-axis, and parasternal short-axis views. All images were recorded on 1/2-inch super-VHS videotape and subsequently reviewed by two observers for the quality of endocardial visualization. Endocardial border delineation were scored with the following scale: 2 = well seen, 1 = faintly seen, o = unseen. Sixteen segments were scored for each pt and an endocardial border resolution index (ERI) was calculated as the sum of segmental scores divided by 16.

Global ERI value was similar in images analyzed with H or with C (H: 1.82 ± 0.37; c: 1.96 ± 0.13). However, when the analyse was done segment by segment the utilization of C improve the visualization of apical endocardial segments (inferior HI: 1.63 ± 0.65, C: 1.86 ± 0.35 [p < 0.02]; lateral HI: 1.59 ± 0.66, C: 1.90 ± 0.29 [p < 0.01]; septal HI: 1.63 ± 0.29 [p < 0.03]). There was 91% of concordance between independent readers when we considered all segments with both methods (639/704). C showed better concordance (kappa: 1) than HI (kappa: 0.20).

As defined the analyze of these results HI and C were very important techniques to improve endocardial visualization with high degree of concordance in the independent lecture. However C was better to identify the endocardial apical segments and showed less variability between readers.

Bibliografía

1. Komajada M, Jais JP, Reeves V y col: Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy. Eur Heart J 1990; 11: 824-831.
2. Cintron G, Johnson G, Francis G y col: Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure: the V-HeFT VA Coorporative Study Group. Circulation 87 1993; suppl VI: VI17-VI23.
3. Krumholz HM, Douglas PS, Goldman L y col: Clinical utility of transthoracic two-dimensional and Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 125-131.
4. Freeman AP, Giles RW, Wals WF y col: Regional left ventricular wall motion assessment: comparison of two-dimensional echocardiography and radionuclide angiography with contrast angiography in healed myocardial infarction. Am J Cardiol 1985; 56: 8-12.
5. Crouse LJ, Cherif J, Hanly DE: Opacification and border delineation improvement in patients with suboptimal endocardial border definition in routine echocardiography: results of the phase III Albunex Multicenter Trial. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1494-1500.
6. Vanderberg BF, Rath LS, Stuhlmuller P y col: Estimation of left ventricular cavity area with an on line, semiautomated echocardiographic edge detection system. Circulation 1992; 86: 159.

7. Lang RM, Vignon P, Weinert L y col: Echocardiographic quantification of regional left ventricular wall motion using Color-Kinesis. Circulation 1996; 93: 1877-1885.
8. Winsberg F: Power Doppler sonography. J Ultrasound Med 1995; 15: 164.
9. Averkiu M, Rounhill D, Powers J: A new imaging technique based on the non linear properties of tissueş. En: Schneider S, Levy M, Mc Avoy B (eds): 1997 IEEE Ultrasonics Symposium. Toronto Institute of Electrical and Electronical Engineers, 1997, pp 1561-1566.
10. Nanda NC, Raichlen JS: Contrast echocardiography today. En: Nanda NC, Schlief R, Goldberg BB (eds): Advances in echo imaging using contrast enhancement. Kluwer Academic Publisher, London, 1997, 2nd ed, pp 209-216.
11. Schiller N, Shah P, Crawford M y col, for the American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantification of Two-dimensional Echocardiogram: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 1989; 2: 358-367.
12. de Jong N, Comet R, Lancee CT: Higher harmonics of vibrating gas-filled microespheres. Part two: Measurements. Ultrasonic 1994; 32: 455-459.
13. Ward B, Baker AC, Humphrey VF: Nonlinear propagation applied to the improvement of resolution in diagnostic medical ultrasound. J Acoust Soc Am 1997; 101: 143-154.
14. Thomas J, Rubin DN: Tissue harmonic imaging: why does it work? J Am Soc Echocardiogr 1998; 11: 803-808.
15. Porter TR, Xie F, Kricsfeld D y col: Improved myocardial contrast with second harmonic transient ultrasound response imaging in humans using intravenous perfluorocarbon-exposed sonicated albumin. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1497-1501.
16. Kasprzak J, Paelinck B, Ten Cate FJ y col: Comparison of native and contrast-enhanced harmonic echocardiography for visualization of left ventricular endocardial border. Am J Cardiol 1999; 83: 211-217.
17. Melton HE, Collins SM, Skorton DJ: Automatic real-time endocardial edge detection in two-dimensional echocardiography. Ultrasonic Imaging 1983; 5: 300-307.
18. Lafitte S, Dos Santos P, Derumeaux G y col: Can power motion imaging mode combined with contrast agents assess myocardial contraction and perfusion: In vitro and in vivo studies. J Am Soc Echocardiogr 1999; 12: 941-950.
19. Christopher T, Carstensen EL: Finite amplitude distortion and its relationship to linear derating formulae for diagnostic ultrasound system. Ultrasound Med Biol 1996; 22: 1103-1116.
20. Fatemi M, Greenleaf JF: Real-time assessment of the parameter of nonlinearity in tissue using "nonlinear shadowing". Ultrasound Med Biol 1996; 22: 1215-1228.
21. Schwarz KQ, Chen X, Steinmetz S y col: Harmonic imaging with Levovist. J Am Soc Echocardiogr 1997; 10: 1-10.
22. Mulvagh SL, Foley DA, Belohlavek M y col: Image enhancement by noncontrast harmonic echocardiography. Part I: Qualitative assessment of endocardial visualization. Mayo Clin Proc 1998; 73: 1062-1065.
23. Escudero EM, Ronderos RE, Corneli DB y col: Modo Power y segunda armónica: nuevas modalidades de análisis del ultrasonido. Su valor en la identificación del endocardio. XVII Congreso Nacional de Cardiología. Federación Argentina de Cardiología. Resúmenes de Temas Libres TL 129, 1998.
24. Ward B, Baker AC, Humphrey VF: Nonlinear propagation applied to the improvement of resolution in diagnostic medical ultrasound. J Accoust Soc Am 1997; 101: 143-154.
25. Rubin DN, Yazbek MD, García MJ y col: Qualitative and quantitative effects of harmonic echocardiographic imaging on endocardial edge definition and side-lobe artifacts. J Am Soc Echocardiogr 2000; 13: 1012-1018.
26. Feinstein SB, Chierif J, Ten Cate FJ y col: Safety and efficacy of a new transpulmonary ultrasound contrast agent: initial multicenter clinical results. J Am Coll Cardiol 1990; 16: 316-324.
27. Shapiro JR, Reisner SA, Lichtenberg GS y col: Intravenous contrast echocardiography with use of sonicated albumin in humans: systolic disappearance of left ventricular contrast after transpulmonary transmission. J Am Coll Cardiol 1990; 16: 1603-1607.
28. Vuille C, Nidorf M, Morissey RL y col: Effect of static pressure on the disappearance rate of specific echocardiographic contrast agents. J Am Soc Echocardiogr 1994; 7: 347-354.
29. Gandhok NK, Block R, Ostoic T y col: Reduced forward output states affect the left ventricular opacification of intravenously administered albunex. J Am Soc Echocardiogr 1997; 10: 25-30.
30. Main ML, Asher CR, Rubin DN y col: Comparison of tissue harmonic imaging with contrast (sonciated albumin) echocardiography and Doppler myocardial imaging for enhancing endocardial border resolution. Am J Cardiol 1999; 83: 218-222.
31. Malhorta V, Nwogu J, Bondmass MD y col: Is the technically limited echocardiographic study and endangered species? Endocardial border definition with native tissue harmonic imaging and Optison contrast. A review of 200 cases. J Am Soc Echocardiogr 2000; 13: 771-773.
32. Grayburn PA, Weiss JL, Hack TC y col: Phase 3 Multicenter Trial comparing the efficacy of 2% dodecafluoropentane emulsion (EchoGen) and sonicated 5% human albumin (Albunex) as ultrasound contrast agents in patients with suboptimal echocardiograms. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 230-236.
33. Spencer KT, Bednarz J, Mor-Avi V y col: The role of echocardiographic harmonic imaging and contrast enhancement for improvement of endocardial border definition. J Am Soc Echocardiogr 2000; 13: 131-138.

Cuanto más analiza uno a una persona, más desaparecen las razones que se pueden tener para analizarla. Antes o después se tropieza con ese terrible objeto del universo denominado naturaleza humana.

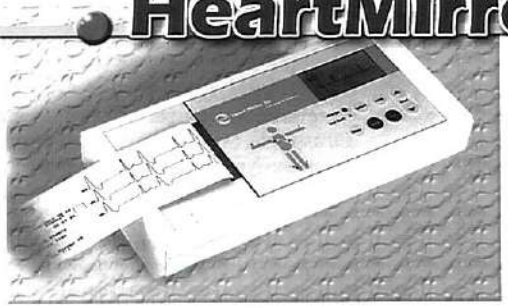
OSCAR WILDE

ELECTROCARDIOGRAFOS

INNOMED

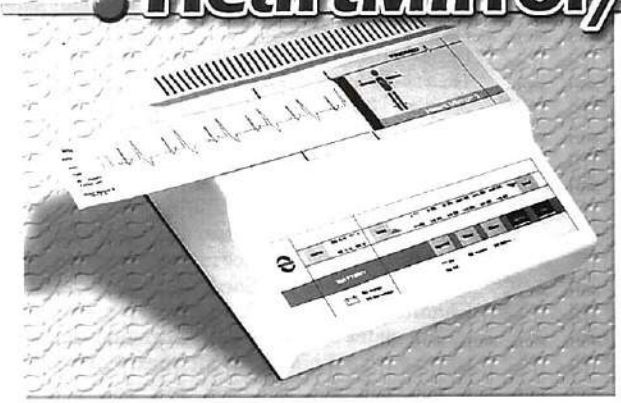
CE 0120

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**

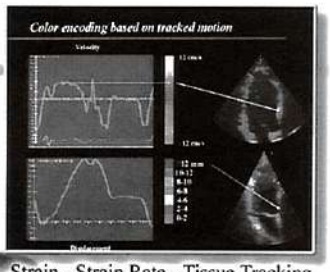
GE Medical Systems
Cardiovascular Ultrasound

Vivid FiVe™

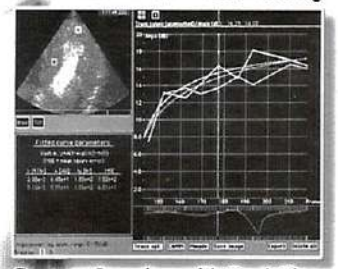
La respuesta tecnológica a los máximos requerimientos de la Ecocardiografía

- **Tissue Traking Imaging:**
  Realiza una evaluación cuantitativa y objetiva del desplazamiento de los segmentos del miocardio.
- **Contraste Miocárdico en Tiempo Real:**
  Permite el estudio de la perfusión miocárdica con mayor sensibilidad gracias a las imágenes de contraste miocárdico en tiempo real.
- **Imágenes 4D:**
  GE es el único fabricante que ofrece capacidades integradas de adquisición y reconstrucción de 4D en tiempo real.





Strain - Strain Rate - Tissue Tracking


Contrast Imaging with Real-Time


4D Imaging

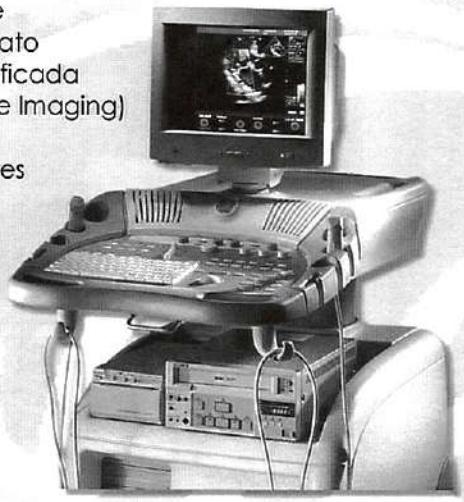
Vingmed System FiVe®



- Quantitative Tissue Velocity Imaging
- Modo-M Anatómico
- Contraste
- Conectividad
- Armónica Codificada
- Echo-Stress

Vivid™3

- Imagen Flexible
- Acceso Inmediato
- Armónica Codificada (Coded Octave Imaging)
- Aplicaciones Cardiovasculares Completas
- Echo-Stress



DIGIMED
REPRESENTANTE AUTORIZADO

"Con la fuerza de General Electric y el Valor agregado de Digimed"

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**
GE Sistemas Médicos de Argentina S.A. Miranda 5237 (C1407GGG) - Capital

PRESUROMETRIA

Plan Canje Presurómetro
20% de descuento
con la entrega de su viejo equipo funcionando o no.*)

ABPM-04

Finalmente un equipo validado y muy accesible





- 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, conexión a través de una interface óptica con la PC, muy fácil de usar.

Meditech

CardioTens



- **Una nueva e innovadora herramienta de diagnóstico que combina la presurometría con el monitoreo de ECG para analizar la enfermedad coronaria junto con la presión arterial.**
- Detección automática de eventos.
- Análisis contínuo de 24 hs. en tiempo real de ECG.
- Análisis completo de ST y Frecuencia Cardíaca.
- Capacidad total de aprox. 4 hs. de registro de ECG en 2 canales.
- 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, conexión a través de interface óptica de PC, muy fácil de usar.

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**

* Consulte por marcas y modelos aceptados.

Holter for Windows®

ROZINN La genialidad de lo simple



Un buen sistema de Holter se basa en dos pilares fundamentales: un *confiable* **algoritmo** de reconocimiento de morfologías y **grabadoras** de *alta precisión*.

ROZINN lider mundial en Holter le ofrece ***Holter for Windows®*** que trabaja con el **algoritmo** de análisis más exacto disponible. Pruebas con bases de datos del MIT y del AHA encontraron un 99.8% de exactitud en la detección de los latidos.
Estos resultados hacen que el ***Holter for Windows®*** le dé la seguridad diagnóstica que usted exige.

SISTEMAS MODULARES SEGUN SU NECESIDAD DESDE $3.500.- + IVA

Las **grabadoras** digitales de 3 canales de estado sólido (Compact Flash) ***Cardio ID RZ153*** y ***RZ152*** de última generación que **ROZINN** pone a su disposición son únicas en el mercado:



RZ153

- Almacenan 24 ó 48 horas de información de ECG.
- Poseen un increíble ancho de banda de hasta 150 Hz.
- Altísima tasa de muestreo de hasta 720 muestras/seg.
- Excelente resolución de 12 bits de profundidad.
- Teclado incorporado.
- Pantalla de LCD: Permite identificar al paciente, chequear la conexión de los electrodos midiendo la impedancia y visualización del trazado de los 3 canales (RZ153).
- **Opción detección de marcapasos.**
- **Opción 12 derivaciones REALES.**



RZ152

- **ROZINN** es también lider en la fabricacion de grabadoras de cassette. La ***RZ151*** reduce el consumo mientras incrementa la seguridad.
- Las grabadoras ***RZ151*** son compatibles con otros sistemas y pueden ser usadas para registros de 2 ó 3 canales.



RZ151

DIGIMED provee Servicio Técnico a TODAS las grabadoras Holter de cassette del mercado.

DIGIMED
REPRESENTANTE EXCLUSIVO

Windows es una marca registrada de Microsoft Corp.

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**

ARTICULOS ORIGINALES

Incidencia de la comunicación interventricular aislada en la ciudad de Salta

ALBERTO E. ROBREDO, CESAR A. VIGO, DANIEL BOCCARDO, FELIPE J. SOMOZA, FELIPE A. MARTINEZ, MARCELA R. BELMONTE. ROBERTO O. ANTONICH

Para determinar si en la ciudad de Salta la incidencia de la comunicación interventricular (CIV) aislada es similar o más elevada que la referida por la literatura internacional, y analizar los factores epidemiológicos asociados con su presencia, se estudiaron, en forma prospectiva, a todos los nacidos vivos en el Hospital materno Infantil de Salta, con CIV aislada, desde el 1 de julio de 1997 al 1 de julio de 1998. El diagnóstico se realizó por examen clínico y por ecocardiograma Doppler. A todas las madres se les realizó una encuesta de los factores de riesgo epidemiológico para el desarrollo de CIV. Un número igual de recién nacidos vivos y sanos conformaron el grupo control. En el año en estudio hubo 6.914 nacidos vivos y 134 CIV aisladas (incidencia del 19,3 por mil). Fueron musculares: 115 (85,8%); perimembranosas: 18 (13%); subaórticas: 1 (0,74%); de tamaño pequeño 127 (94,7%). El tiempo medio de diagnóstico fue de 2,8 días. En el seguimiento se constató el cierre espontáneo de la CIV en el 98% de las musculares y en el 46% de las perimembranosas, con un tiempo medio de cierre de 56 y 106 días respectivamente. Hubo un cierre quirúrgico y dos óbitos. En el grupo CIV fue más frecuente la asociación con vivienda próxima a depósito de residuos mal saneados ($p < 0,0009$), edad materna mayor que la paterna ($p < 0,004$), virosis en el embarazo ($p < 0,001$), contacto con pinturas ($p < 0,07$), y en el grupo control la hipertensión en el embarazo ($p < 0,01$). En conclusión, en el Hospital Materno Infantil de Salta la cardiopatía congénita más frecuente fue la CIV aislada, con una incidencia superior a la referida por la literatura. Predominó la CIV de tipo muscular, de pequeño tamaño, con un alto porcentaje de cierre espontáneo. Diversos factores fueron asociados con su presencia.

Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 484-490

La ocurrencia de cardiopatías estructurales congénitas entre los nacidos vivos ha sido objeto de numerosos estudios, desde las clásicas investigaciones de Carlgren[1,2], realizadas en las décadas del '40 y del '50, hasta los trabajos multicéntricos del *New England Cardiac Infant Program*[3] y del *Baltimore-Washignton Infant Study*[4,5].

La comunicación interventricular (CIV) es la cardiopatía congénita (CC) más frecuente[4-11]. Representa aproximadamente el 20% de la totalidad y la prevalencia comunicada es del 0,3 al 3,3 por mil de nacidos vivos[3-5,8]. Entre los cardiólogos pediátricos existe la impresión de que hay una constante temporal y regional en la prevalencia de las CC[12]. Sin embargo se han descripto variaciones en su incidencia[7,9,13-25] y en trabajos preliminares realizados en la ciudad de Salta se encontró una elevada incidencia de las CIV pequeñas[26-28]. Factores ambientales, genéticos, maternos y fetales han sido relacionados con el desarrollo de CIV[4,29-41]. El objetivo principal de este estudio fue determinar si la incidencia de la CIV aislada es similar o más elevada en la ciudad de Salta respecto de la referida por la literatura internacional. El análisis de los factores asociados con su presencia fue el objetivo secundario.

MATERIAL Y METODO

Criterios de inclusión

Se incluyeron en forma prospectiva todos los na-

Servicios de Cardiología Infantil del Hospital materno Infantil Provincial de Salta y del Instituto de Emfermedades Cardiovasculares-CORDIS. Salta.
Dirección postal: España 1067. 4400 Salta. Argentina.
e-mail: cordisalta@arnet.com.ar
Recibido: marzo de 2001
Aceptado: mayo de 2001

cidos vivos en el Hospital Materno Infantil de la ciudad de Salta, desde el 1 de julio de 1997 al 1 de julio de 1998.

Criterios de exclusión

Se excluyeron todas las CIV que formaban parte de cardiopatías congénitas complejas como: tetralogía de Fallot, atresia tricuspídea, atresia pulmonar con CIV, canal auriculoventricular, síndrome de coartación de aorta, etc.

Detección de las comunicaciones interventriculares

Se utilizó un método doble. Uno de ellos se lo realizó en forma personal, examinando a todos los recién nacidos del Hospital materno Infantil. El otro fue la búsqueda de la CIV mediante el análisis de las interconsultas que realizan los servicios de neonatología y de pediatría con el de cardiología.

Luego de finalizado el año de estudio, se llevó un registro de CIV, durante seis meses más, de todos los niños que consultaron por primera vez al servicio de cardiología y que nacieron en el Hospital Materno Infantil de Salta en el período de estudio, para incorporarlos a la estadística general.

Diagnóstico de la comunicación interventricular

Se realizó mediante el examen clínico y el ecocardiograma bidimensional con Doppler pulsado, continuo y color (equipos ATL-Ultramar 7,8 y 9).

El electrocardiograma, la radiografía de tórax y los análisis de laboratorio fueron solicitados de acuerdo con las necesidades diagnósticas y terapéuticas de cada caso.

Se consideró CIV a toda solución de continuidad entre los ventrículos que pudiera ser detectada por el ecocardiograma bidimensional o no. En este último caso, debía ser demostrado, en forma inequívoca, el pasaje de sangre entre los ventrículos por los sistemas Doppler (pulsado, continuo y color)[42,45].

Clasificación de la comunicación interventricular

Como es habitual, se la clasificó de acuerdo con su posición, en: a) *perimembranosas o subtricuspídeas*; b) *musculares*; c) *tipo canal* o *del "inlet"*; d) *subarteriales* o *del "outlet"* (subpulmonares y subaórticas).[42,44-51]

Por su tamaño, fueron clasificadas en: a) *pequeñas*, cuando su tamaño es menor que el tercio del diámetro de la aorta; b) *medianas*, cuando se encuentran entre un tercio y la mitad del diámetro de la aorta; c) *grandes*, cuando superan la última relación. Las pequeñas fueron subclasificadas en: mensurables y no mensurables, de acuerdo a que se pueda o no medirlas con el ecocardiograma 2D.[4,9,45]

Registro y almacenamiento de datos

A todos los pacientes que ingresaron en el estudio se les confeccionó una ficha en la cual quedaron asentados los datos más importantes de filiación del niño y los antecedentes epidemiológicos que menciona la literatura como relevantes para el desarrollo de las CC.

Grupo control

Por cada niño con CIV ingresaba un niño normal, tomado al azar, nacido en el Hospital materno Infantil, al que se le confeccionaba una ficha de datos similar a la de los niños con CIV para poder realizar un estudio epidemiológicos de los posibles factores de riesgo.

Seguimiento

A todos los niños se los citó para controlarlos clínicamente cada 15 días hasta que se constatara el cierre de la CIV por el examen físico y por el estudio mediante ecocardiograma Doppler.

Análisis estadístico

Se determinó la incidencia de CIV de acuerdo con la fórmula habitual. Se utilizaron los tests de chi cuadrado y de Wilcoxon (U de Mann-Whitney) para comparar los datos obtenidos entre el grupo de niños con CIV y el grupo control, en el estudio de los factores de riesgo epidemiológicos involucrados en el desarrollo de CIV.

RESULTADOS

Desde el 1 de julio de 1997 hasta el 1 de julio de 1998, en el Hospital Materno Infantil de Salta se registraron 6.914 nacidos vivos, 3.529 (51,04%) de sexo masculino y 3.375 (48,8%) de sexo femenino. No hubo datos disponibles en 10 niños (0,14%) por genitales ambiguos.

Los *recién nacidos pretérminos* fueron 695 (10%) y las embarazadas que presentaron algún trastorno hipertensivo durante la gestación fueron 145 (2,09%).

En los doce meses correspondientes al estudio nacieron 134 niños con CIV, lo que hace una incidencia del *19,3 por mil de nacidos vivos.*

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la ocurrencia de CIV entre las diferentes estaciones del año.

La distribución por sexo, posición y tamaño de la CIV se muestra en la Tabla 1.

El sexo femenino predominó en el total de las CIV (59,7%), pero fue más evidente en las perimembranosas (66,6%) que en las musculares (58,2%).

TABLA 1
DISTRIBUCION DE LAS CIV DE ACUERDO CON LA POSICION, SEXO Y TAMAÑO

	Número	*Femenino*	*Masculino*	*No mensurable*	*Pequeña*	*Mediana*	*Grande*
Musculares	115 (85,8%)	67	48	66	47	1	1
Perimembranosas	18 (13,4%)	12	6	1	13	1	3
Subaórticas	1 (0,74%)	1					1

En dos casos de CIV musculares pudo constatarse que el músculo septal presentaba dos soluciones de continuidad. En ambas oportunidades las CIV fueron de muy pequeño tamaño. La presencia de un *ductus* pequeño pudo ser demostrada en dos niños con CIV musculares y en el caso de la CIV subaórtica.

El tiempo medio del diagnóstico fue de 2,8 días (4 horas a 75 días). En el 35% de los casos, 47 neonatos, fueron diagnosticados dentro del primer día de vida y en el 81,3%, 109 niños, en los dos primeros días de vida. En sólo 4 casos el diagnóstico ocurrió después de los 10 días de haber nacido.

El soplo fue considerado con características de funcional en 35 neonatos (26,1%). Tuvo la tonalidad propia de CIV en 62 casos (46,2%) pero sin superar la intensidad de 2 en 6 de la escala de Freeman y Levine. En los restantes 37 casos (27,6%) el soplo fue, sin lugar a dudas, característico de CIV, tanto por la tonalidad como por la intensidad (de 3 en 6) y la localización.

Los neonatos fueron derivados de las salas de Internación Conjunta en 30 casos (22,3%), del Servicio de Neonatología en 6 (4,4%), del control domiciliario en 3 (2,2%) y del mismo servicio de cardiología en 5 (3,7%). En los 90 neonatos restantes (67,1%) el diagnóstico fue realizado personalmente por los autores.

El síndrome de Down estuvo presente en una CIV perimembranosa y se sospechó un síndrome polimalformativo en otras dos CIV perimembranosas.

La edad gestacional media al nacer fue de 39,04 semanas (de 42 a 32) y 5 fueron recién nacidos pretérminos, lo que hace que la prevalencia de CIV en los prematuros sea del 7,19 por mil.

El peso medio al nacer fue de 3.208 gramos (de 1.550 a 4.300 gramos).

En el seguimiento, 105 niños (78,4%) asistieron al control cardiológico programado.

De los 91 niños (79,1%) con CIV muscular que continuaron en seguimiento, cerraron la misma 90 (98,9%) y en los 69 niños en los que se pudo determinar con precisión el tiempo en que se produjo, la CIV cerró en un tiempo medio de 51,08 días (de 6 a 263 días). No cerró la CIV en un solo niño (1,09%), con un tiempo de seguimiento de 238 días.

Continuaron con el seguimiento 13 CIV perimembranosas (72,2%), de las cuales cerraron 6 (46,2%) en un tiempo medio de 106,8 días (de 17 a 190 días). No la cerraron 7 niños (53,8%), con un seguimiento máximo de 452 días. Un niño (0,74%) con CIV subaórtica y *ductus*, fue operado exitosamente a los 261 días de vida. Una CIV perimembranosa sufrió una obstrucción a la salida del ventrículo derecho (follatización), en la evolución.

Hubo dos muertos (1,4%) en los cuales la CIV era pequeña y el óbito obedeció a un cuadro de compromiso multisistémico, de probable sepsis neonatal.

En el análisis de los datos epidemiológicos recabados en las fichas de ingreso se observó que las madres de los niños incluidos en el grupo con CIV estuvieron expuestas a distintos riesgos:

1) Cuatro madres sufrieron algún desorden hipertensivo.

2) En 35 casos la madre cursó el embarazo viviendo cerca de un depósito de deshechos o desperdicios.

3) Treinta y seis embarazadas tuvieron contacto con pinturas, solventes, pegamentos o pesticidas.

4) Cuarenta y seis tomaron medicamentos durante la gestación (se excluyeron las vitaminas y los minerales).

5) Catorce embarazadas tuvieron infección urinaria y 30 manifestaron síntomas de virosis.

6) En siete casos se detectó una infección crónica o específica.

7) Dos madres fumaron durante el embarazo y 2 embarazadas estuvieron en contacto con equinos.

La edad media materna fue de 25,7 años (entre 15 y 44 años). La edad media paterna fue de 28,4 años (de 17 a 52 años). La edad materna fue mayor que la paterna en 42 casos, igual en 2 y desconocida en 7.

En el grupo control el análisis de las variables epidemiológicas, siguiendo el orden de las variables analizadas en el grupo de niños con CIV, arrojó los siguientes datos: a) 14 casos; 2) 14 casos; 3) 24 casos; 4) 30 casos; 5) 15 y 15 casos respectivamente; 6) 4 casos; 7) 2 y 6 respectivamente.

La edad media materna fue de 25,6 años (14 a 44

años). La edad media paterna fue de 28,7 años (16 a 60 años). La edad materna fue mayor que la paterna en 17 casos e igual en 9 (mayor la madre por meses en 5 y el padre en 4).

La Tabla 2 muestra los resultados del análisis estadístico mediante chi cuadrado (no corregido y corregido) al confrontar los 7 ítems, antes descriptos, entre el grupo de niños con CIV y el grupo control.

Al comparar los casos en que la madre fue mayor que el padre en los grupos CIV y control se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,004$ y 0,006, no corregida y corregida respectivamente).

No hubo diferencia estadística en cuanto al número de gesta ni al orden de nacimiento entre el grupo con CIV y el grupo control, ni tampoco en los pesos de los niños al nacer o en las edades gestacionales.

Al estudiar los antecedentes familiares en el grupo CIV, una madre tuvo diagnóstico de *ductus* permeable pequeño, no operado. Un hermano de un niño con CIV presentaba probablemente el mismo defecto, y en otra familia existía un caso de muerte súbita infantil. En tres familias podrían haber existido cardiopatías leves en los hermanos del niño en estudio. No se constataron antecedentes familiares de cardiopatías en el grupo control.

Además de las CIV aisladas, durante el año de estudio se registraron otras 24 cardiopatías congénitas: prevalencia del 3,4 por mil de nacidos vivos. La distribución por el tipo de cardiopatía fue similar a la referida por la literatura internacional.

DISCUSION

La prevalencia de la CIV presenta diferencias significativas en los diversos trabajos publicados en la literatura internacional.[1-5,5,15-15,17-19,21,26,52,55]

Newman[35] describió la epidemiología de la CIV y las causas que están involucradas en la subestimación de la misma. Sin embargo, agregaremos, en esta patología es importante considerar el tipo de hospital en el cual se realiza el estudio. Si el mismo se efectúa en un centro con maternidad, seguramente serán descriptas una gran cantidad de CIV pequeñas y de tipo muscular, mientras que si se trata de un hospital de referencia regional, sin servicio de neonatología pero con un servicio de cirugía cardiovascular de envergadura, la casuística acumulará CIV grandes, complejas y con lesiones asociadas.[12,54-59]

La incidencia de CIV del 19 por mil de nacidos vivos encontrada en nuestro estudio nos hace reflexionar acerca de las causas de aumento de la misma. David Wilson[10] las describe como genéticas, ambientales y metodológicas.

Causas genéticas. Si bien existen diferencias raciales notables entre la población estudiada y la referida por la literatura mundial, no existe ningún elemento que nos haga pensar que la prevalencia encontrada se deba a una diferencia en los genes. Además, en el presente trabajo la incidencia de cardiopatías congénitas en los familiares de primer orden del afectado fue extremadamente baja y de características ambiguas.[4,33,39-41,60,61]

Causas ambientales. El ambiente en la ciudad de Salta no presenta rasgos muy diferentes a los de las regiones en las cuales se realizaron la mayoría de los estudios[4,33,36,57]. Por esta razón, es de destacar que, al comparar nuestro grupo con CIV con un grupo control de neonatos sanos, los factores ambientales estuvieron involucrados de manera estadísticamente llamativa en el grupo con CIV, por lo cual se puede afirmar que el ambiente juega un papel importante que debe ser determinado con mayor precisión.

Diferencias en la metodología de la búsqueda. Es

Tabla 2

ANALISIS ESTADISTICOS DE LOS PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO MATERNOS PARA EL DESARROLLO DE CIV

	Grupo CIV	*Grupo control*	*No corregida*	*Corregida*
1. Hipertensión	4	14	$p < 0,01$*	$p < 0,02$*
2. Contacto con desperdicios	35	14	$p < 0,0009$*	$p < 0,001$*
3. Contacto con pinturas	36	24	$p < 0,07$	$p < 0,1$
4. Medicamentos	46	30	$p < 0,3$	$p < 0,4$
5. Infección urinaria	14	15	p = NS	p = NS
Virosis	30	15	$p < 0,01$*	$p < 0,02$
6. Infección crónica	7	4	$p < 0,3$	$p < 0,5$
7. Tabaquismo	2	2	p = NS	p = NS
Contacto con equinos	2	6	$p < 0,1$	$p < 0,2$

NS: no significativa. *: significativa.

el factor más importante[9]. Para que un sistema sea efectivo requiere la acción coordinada y permanente de todo el equipo de salud. Los pediatras, neonatólogos, enfermeras y visitadoras sociales deben tomar conciencia de que el diagnóstico precoz es un factor importante en la evolución de diversas cardiopatías congénitas. La sospecha y una derivación oportuna constituyen la primera etapa. Contar en el hospital con personal entrenado y tecnología adecuada es fundamental para conseguir un buen diagnóstico.[52]

Si bien es difícil evaluar la importancia relativa que cada intervención representa para la obtención de una casuística, podemos mencionar que sólo 41 pacientes de los 134 con CIV fueron derivados por los diferentes servicios para evaluar un probable soplo en niños, por lo demás, sanos, lo que haría que la incidencia de CIV fuese del 5,9 por mil. Si consideramos que el soplo fue típico de CIV en 37 niños, resultaría una incidencia del 5,3 por mil de nacidos vivos.

Los otros hallazgos que avalan un mejor diagnóstico son: A) Edad media de diagnóstico de 2,8 días. B) Que la CIV que encontramos con más frecuencia sea la de tipo muscular, de pequeño tamaño, asintomática y con un cierre espontáneo precoz (tiempo medio de cierre de 51 días). C) El hecho de que la incidencia de CIV que encontramos en los recién nacidos prematuros sea la misma que la referida por la literatura mundial.[21,56,58]

Dentro de las variables epidemiológicas que estudiamos llamaron la atención tres hallazgos no descriptos en la bibliografía: 1) Que la CIV sea más frecuente en madres que cursaron su embarazo próximo a un depósito de deshechos o de basura. 2) Que la edad materna sea mayor que la paterna. 3) Que existe un menor número de madres con trastornos hipertensivos del embarazo en el grupo con hijos con CIV.

Las otras variables, como el contacto con pinturas, solventes y otros, están de acuerdo con lo ya referido por la literatura.[4,37]

CONCLUSIONES

De acuerdo con este estudio, la CC más frecuentemente diagnosticada en el Hospital Materno-Infantil de Salta, en el año en estudio, fue la CIV, con una incidencia superior a la referida por la literatura internacional. La CIV más frecuentemente diagnosticada fue la de tipo muscular y de pequeño tamaño y presentó, la mayoría de las veces, una evolución favorable, con cierre espontáneo precoz, generalmente antes de que el niño cumpla los dos meses de vida. Debido a que numerosos factores de riesgo han sido asociados con la presencia de las CIV, éstas deben ser consideradas como verdaderas CC y no como un cierre fisiológico prolongado del septum interventricular.

SUMMARY

INCIDENCE OF ISOLATED VENTRICULAR SEPTAL DEFECT IN THE CITY OF SALTA

Background. *Controversy exists in the international literature concerning the real incidence of isolated ventricular septal defect (VSD). The objectives of this study were: 1) To determine whether the incidence of isolate VSD in the city of Salta is similar of higher than that reported in the international literature. 2) To analyse the epidemiological factors associated with its presence.*

Material and methods. *All live new births with isolated VSD in the Maternal Infantile Hospital of Salta were included in a prospective manner as of 1/7/97 until 1/7/98. The diagnosis was made by clinical examination and Doppler echocardiogram. All the mothers were surveyed as to epidemiological risk factors in the development of isolated VSD. And equal number of new born and healthy babies was used as a control group.*

Results. *In the year under study there were a total of 6,914 live births of which 134 had isolated VSD (an incidence of 19.3 per thousand). Of these, 115 (85,8%) were muscular, 18 membranous, and 1 (0.74% sub aortic. There were 127 (94,7%) of a small size. The average time of diagnosis was 2.8 days. Follow-up studies showed that the VSD closed spontaneously in 98% of those that were muscular, and in 46% of those that were membranous; with average period of time of 56 days for the former and 106 days for the latter. There was one surgical closure and two deaths. In the VSD group there was a more frequent association with housing close to waste deposits that were badly sanitized ($p < 0.0009$); maternal age older than paternal ($p: < 0.004$); virosis during pregnancy ($p < 0.001$); contact with paints ($p < 0.07$) and in the control group hypertension in pregnancy ($p < 0.01$).*

Conclusions. *In the year under study at the Maternal Infantile Hospital of Salta a greater incidence of isolate VSD was diagnosed than that reported in the literature. The small sized muscular type predominated with high percentage of spontaneous closures. Many risk factors were associated with its presence.*

Bibliografía

1. Carlgren LE: The incidence of congenital heart disease in children born in Gothenburg 1941-1950. Br Heart J 1959; 21: 40-50.
2. Carlgren LE, Ericson A, Kallen B: Monitoring of congenital cardiac defects. Pediatr Cardiol 1987; 8: 247-256.
3. Fyler DC: Report of the New England Regional Infant Cardiac Program, Pediatrics 1980; 65 (Suppl): 375-461.

4. Ferencz C, Loffredo CA, Correa-Villaseñor A y col: Ventricular septal defects. *En*: Ferencz C, Loffredo CA, Correa-Villaseñor, Wilson PD (eds): Perspectives in Pediatric Cardiology. Vol. 5: Genetic and environmental risk factors of major cardiovascular malformations. The Baltimore-Washington Infant Study, 1981-1989. New York, Futura, 1997 pp 123-163.
5. Ferencz C, Rubin J, McCarter R y col: Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. Am J Epidemiol 1985; 121: 31-36.
6. Layde PM, Dooley K, Erickson JD y col: Is there an epidemic of ventricular septal defects in the USA? Lancet 1980
7. Martin G, Perry L, Ferencz C: Increased prevalence of ventricular septal defect: Epidemic or improved diagnosis. Pediatrics 1989; 83: 200-205.
8. Mastroiacovo P, Botto L, Zampino G: Epidemiologia delle cardiopatie congenite. *En*: Marino B, Dallapiccola B, mastroiacovo P (eds): Cardiopatie congenite e sindromi genetiche. McGraw-Hill, Milano, 1995, pp 13-38.
9. Roguin N, Zhong-Dong Du, Barak M y col: High prevalence of muscular ventricular septal defect in neonates. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1545-1548.
10. Wilson PD, Correa-Villaseñor A, Loffredo CA y col, and the Baltimore-Washington Infant Study Group: Temporal trends in prevalence of cardiovascular malformations in Maryland and the district of Columbia, 1981-1988. Epidemiology 1993; 4: 259-265.
11. Samánek M,Vorisková M: Congenital heart disease among 815,569 children born between 1980 and 1990 and their 15-year survival: a prospective Bohemia survival study. Pediatr Cardiol 1999; 20: 411-417.
12. Fyler DC: Defecto septal ventricular. *En*: Nadas A (ed.): Cardiología pediátrica. Mosby, Madrid, 1994, pp 437-460.
13. Bound JP, Logan WFWE: Incidence of congenital heart disease in Blackpool 1957-1971. Br Heart J 1977; 39: 445-450.
14. Dickinson DF, Arnold R, Wilkinson JL: Congenital heart disease among 160,480 live-born children in Liverpool 1960 to 1969. Br Heart J 1981; 46: 55-62.
15. Dickinson DF, Arnold R, Wilkinson JL: Ventricular septal defect in children born in Liverpool 1960 to 1969. Br Heart J 1981; 46: 47-54.
16. Edwards JH: Seasonal incidence of congenital disease in Birmingham. Ann Hum Genet 1961; 25: 89-93.
17. Feldt RH, Avasthey P, Yoshimasu F y col: Incidence of congenital heart disease in children born to residents of Olmsted County, Minnesota, 1950-1969. Mayo Clin Proc 1971; 46: 794-799.
18. Fixler DE, Pastor P, Chamberlin M y col: Trends in congenital heart disease in Dallas County births 1971-1984. Circulation 1990; 81: 137-142.
19. Hoffman JIE, Christianson R: Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up. Am J Cardiol 1978; 42: 641-647.
20. Kenna AP, Smithells RW, Fielding DW: Congenital heart disease in Liverpool, 1960-1969. Q J Med 1975; 44: 17-44.
21. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW: Congenital heart disease in 56, 109 births. Circulation 1971; 43: 323-332.
22. Rothman KJ, Fyler DC: Seasonal occurrence of complex ventricular septal defect. Lancet 1974; 2: 195-197.
23. Rosenberg LA, Heinonen OP: Seasonal occurrence of ventricular septal defect. Lancet 1974; 2: 903-904.
24. Sampayo F, Quininha J, Lalanda Ribeiro M y col: Variación estacional de las cardiopatías congénitas I. Análisis global por semestre y por estación del año. Rev Latina de Card Inf 1986; 2: 125-127.
25. Slater CS, Watson GI, McDonald JC: Seasonal variation in congenital abnormalities: preliminary report of a survey conducted by the Research Committee of the Council of General Practitioners. Br J Prev Soc Med 1964; 18: 1-7.
26. Belmonte M, Robredo A, Lapasset M y col: Tasa de cardiopatías congénitas por nacidos vivos en la ciudad de Salta (Resumen). Jornadas Nacionales de Cardiología FAC. 1995.
27. Robredo A, Wayar F, Lapasset M y col: Comunicaciones interventriculares neonatales: localización y seguimiento. Revista Médica de Salta 1997; 9: 25-28.
28. Robredo A, Wayar F, Lapasset M y col: Análisis de las comunicaciones interventriculares musculares neonatales por eco-Doppler (Resumen). Rev Fed Arg Cardiol 1996; 25: 369-370.
29. Allan LD, Crawford DC, Chita SK y col: Familial recurrence of congenital heart disease in a prospective series of mothers referred for fetal echocardiography. Am J Cardiol 1986; 58: 334-337.
30. Boughman JA: Genetics of congenital heart disease. Teratology 1992; 45: 494.
31. Brenton DP: Cardiac defects in children of mothers with high concentrations of plasma phenylalanine (Editorial). Br Heart J 1990; 63: 143-144.
32. Campbell M, Goodwin JF: Some factors in the etiology of ventricular septal defect. Prog Cardiovasc Dis 1965; 7: 417-433.
33. Ferencz C, Boughman J: Teratology, genetics and recurrence risks. En: Skorton D, Garson A (eds): Cardiology Clinics. Congenital heart disease in adolescents and adults. Saunders, Philadelphia, 1993, pp 557-567.
34. Johnson P, Dawson B, Godberg S: Cardiac teratogenicity of Trichlorethylene metabolites. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 540-545.
35. Newman TB: Etiology of ventricular septal defects: an epidemiologic approach. Pediatrics 1985; 70: 741-749.
36. Nora JJ: Multifactorial inheritance hypothesis for the etiology of congenital heart diseases: the genetic-environmental interaction. Circulation 1968; 38: 604-617.
37. Tikkanen J, Heinonen OP: Risk factors for ventricular septal defect in Finland. Public Health 1991; 105: 99-112.
38. VerKeerk PH, van Spronsen FS, Smit GPA y col: Prevalence of congenital heart disease in patients with phenylketonuria. J Pediatr 1991; 119: 282-283.
39. Whittemore R: Genetic counseling for young adults who have a congenital heart defect. Pediatrics 1986; 13: 220-227.
40. Whittemore R: Maternal transmission of congenital heart disease. Am J Cardiol 1988; 61: 499-500.
41. Whittemore R, Wells J, Castelisague X: A second-generation study of 427 probands with congenital heart defects and their 837 children. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 1459-1467.
42. Ludomirsky A, Huhta J, Vick W y col: Color Doppler detection of multiple ventricular septal defects. Circulation 1986; 74: 1317-1322.
43. Roca Llop J, Casaldaliga Ferre J: Comunicación interventricular. *En*: Sánchez PA (ed): Cardiología pediátrica. Salvat, Barcelona, 1986, pp 287.
44. Becú L, Fontana RS, DuShane JW y col: Anatomic and physiologic studies in ventricular septal defect. Circulation 1956; 14: 349.
45. Capelli H, Andrade JL, Somerville J: Classification of the site of ventricular septal defect by 2-dimensional echocardiography. Am J Cardiol 1983; 51: 1474-1480.
46. Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A y col: Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. Circulation 1986; 74: 484-492.
47. Mei-Hwan Wu, Jing-Ming Wu, Chung-I Chang y col: Implication of aneurismal transformation in isolated perimembranous ventricular septal defect. Am J Cardiol 1993; 72: 596-601.
48. Ramaciotti C, Better J, Bornemeier R y col: Prevalence, relation to spontaneous closure, and association of muscular

ventricular septal defects with other cardiac defects. Am J Cardiol 1995; 75: 61-65.
49. Sanders S, Yeager S, Williams R: Measurement of systemic and pulmonary blood flow and QP/QS ratio using Doppler and two-dimensional echocardiography. Am J Cardiol 1983; 51: 952-956.
50. Soto B, Becker AE, Moularet AJ y col: Classification of ventricular septal defects. Br Heart J 1980; 43: 332-343.
51. Van Praagh R, Geva T, Kreutzer J: Ventricular septal defects: How shall we describe, name and classify them? J Am Coll Cardiol 1989; 14: 1298-1299.
52. Kerrebijn KF: Incidence in infants and mortality from congenital malformations of the circulatory system. Acta Paediatr Scand 1966; 55: 316-320.
53. Edmonds LD, Layde PM: Congenital malformation surveillance: two American systems. Int J Epidemiol 1981; 10: 427-452.
54. Alpert BS, Cook DH, Varghese PJ y col: Spontaneous closures of small ventricular septal defects: ten year follow-up. Pediatrics 1979; 63: 204-206.
55. Anderson CE, Edmonds LD, Erickson JD: Patent ductus arteriosus and ventricular septal defect: trends in reported frequency. Am J Epidemiol 1978; 107: 281-289.
56. Hoffman JIE, Rudolph AM: The natural history of ventricular septal defects in infancy. Am J Cardiol 1965; 16: 634-653.
57. Mitchell SC, Brendes HW, Clark WM: The normal closure of the ventricular septum. Am Heart J 1967; 73: 334-338.
58. Moe DG, Guntherth WG: Spontaneous closure of uncomplicated ventricular septal defect. Am J Cardiol 1987; 60: 674-678.
59. Ríos C, Cis A, Lombillo S y col: Evolución y pronóstico de la comunicación interventricular de resolución quirúrgica. Arch Arg Pediatr 1993; 91: 268-272.
60. Clark EB: Hemodynamic control of the embryonic circulation. *En*: Clark EB, Takao A (eds): Developmental cardiology. Morphogenesis and function, Mount Kisko. Futura, New York, 1990, pp 291-303.
61. Ferencz C, Correa-Villaseñor A: Epidemiology of cardiovascular malformations: the state-of-the-art. Cardiol Young 1991; 1: 264-285.

Hay que buscar la simplicidad, y desconfiar de ella. ALFRED NORTH WHITEHEAD



REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

SUSCRIPCIONES AÑO 2002

(4 NUMEROS)

Suscripción anual: $ 40

Exterior: u$s 40

Enviar cheque o giro postal sobre Buenos Aires a la orden de

REVISTA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA
Pueyrredón 860. 9º piso "B" - 1032 Buenos Aires

Nombre .....

Domicilio .....

Localidad ..... C. Postal ..... Provincia .....

Teléfono ..... Adjunto cheque/giro Nº .....

c/Banco ..... Importe .....

....

Lugar y fecha Firma

PRESUROMETRIA 24 HS

MOBIL GRAPH® 24h ABP-CONTROL

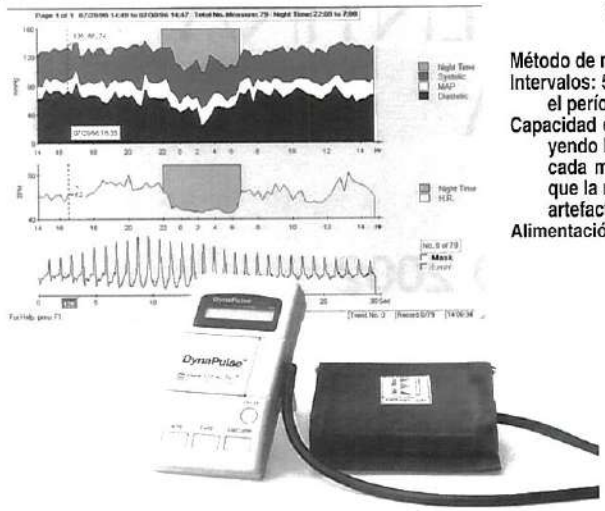
I M



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.



Características técnicas

Método de medición: oscilométrico
Intervalos: 5,10, 15, 20, 30, 60, 120 minutos tanto para el período diurno como el nocturno
Capacidad de Memoria: Hasta 100 mediciones, incluyendo la Curva de Presión y la Onda de Pulso en cada medición individual. Esto permite verificar que la medición fue bien tomada y que no sea un artefacto.
Alimentación: 4 pilas chicas.

Pulse Metric® Inc.
THE LEADER IN PULSE DYNAMICS.℠

klock I M



- Reloj pusera-hora-día-mes
- Almacena hasta 50 mediciones de presión sistólica, diastólica y ritmo cardíaco en memoria
- Sistema oscilométrico de toma de presión con válvula magnética que garantiza mediciones muy precisas
- Software completo para análisis de las mediciones para Windows y DOS
- Impresión de planilla de datos del paciente
- Impresión informe de análisis (Reporte)
- Impresión listado de todas las mediciones
- Impresión de 10 gráficos diferentes de presión y ritmo cardíaco
- Posibilidad de programación de hasta 5 alarmas diarias
- Manejo muy sencillo y software amigable

sein
SEIN ELECTRONICS



Características técnicas

Método de medición: oscilométrico
Intervalos de medicina: 1, 3, 5,10, 15, 30, 60, 120 minutos.
Capacidad de memoria: Hasta 512 mediciones
Alimentación: 4 pilas chicas.
Incluye: 3 brazaletes (chico, mediano y grande)
El módulo impresor permite imprimir la tabla de mediciones y el gráfico de tendencia en papel termosensible de 58 mm x 25 mm. También posee conexión a computadora a través de su conector RS-232. Software para Windows 98.

MODELO TM 2420/TM 2020

Método de medición: auscultatorio
Intervalos de medicina: 1, 3, 5, 10, 15, 30 y 60 minutos.
Capacidad de memoria: Hasta 614 mediciones
Alimentación: batería interna recargable.

ACCESORIOS:

- un brazalete standard
- un adaptador 220 volts
- un cable de interfase RS232 para conectar a PC
- un diskette con software
- un estuche protector
- una caja con 5 rollos de papel termosensible



MODELO TM 2421/TM 2021

Método de medición: auscultatorio y oscilométrico
Intervalos de medicina: 1, 3, 5, 10, 15, 30, 60 y 120 minutos.
Capacidad de memoria: Hasta 614 mediciones
Alimentación: batería interna recargable.

ACCESORIOS:

- un brazalete standard
- un adaptador 220 volts
- un cable de interfase RS232 para conectar a PC
- un diskette con software para Windows
- un estuche protector
- una caja con 5 rollos de papel termosensible

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

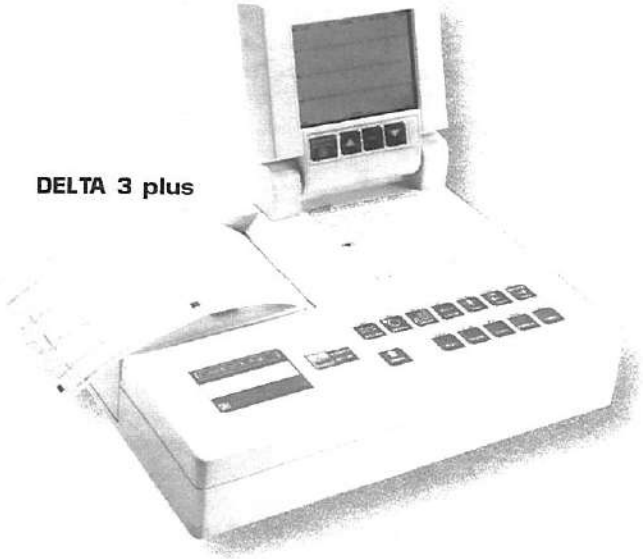
CARDIOLINE®

Lider mundial en equipos de electrocardiografía

DELTA 1 plus



DELTA 3 plus



Caracteristicas Tecnicas Delta 1 Plus

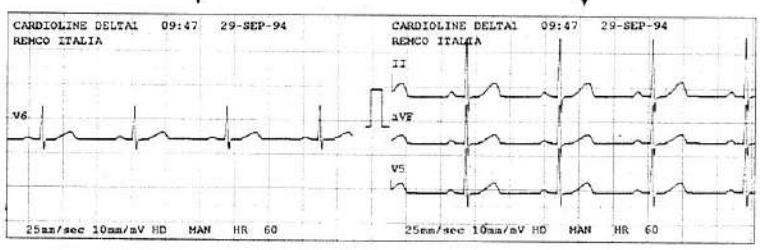
DERIVACIONES	12 standard con adquisición simultánea y continua
CANALES	1/3 en forma automática o manual
FILTROS DIGITALES	3 filtros seleccionables para movimiento muscular
IMPRESION	con cabezal térmico
ALIMENTACION	220 volts y batería interna recargable
INTERPRETATIVO	opcional
PANTALLA DE CUARZO	opcional

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.

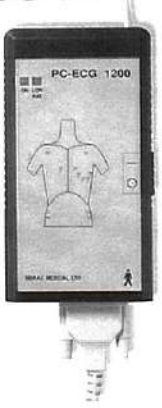
Av. Callao 257 Piso 1º Oficina "H" - (1022) Buenos Aires - Argentina
Fax/Tel.: 4375-2808 - Tel.: 4372-9662 - E-mail: cardiosistemas@hotmail.com miguens@cvtci.com.ar
www.cardiosistemas.com.ar

ERGOMETRIA 12 DERIVACIONES

NORAV MEDICAL

EQUIPOS APLICABLES A PC O NOTEBOOK

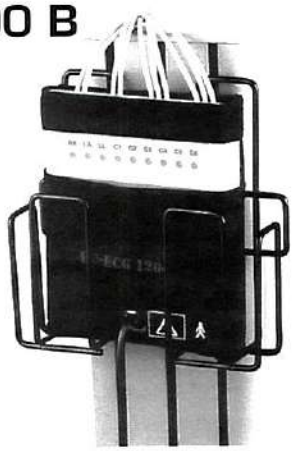
1200 M



1200 S



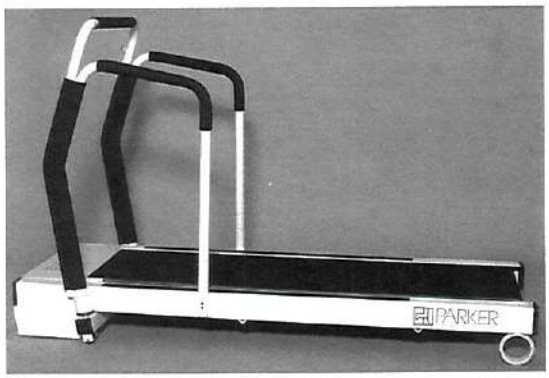
1200 B



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 1º Oficina "H/F" - (1022) Buenos Aires - Argentina

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

HOLTER 3 CANALES

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

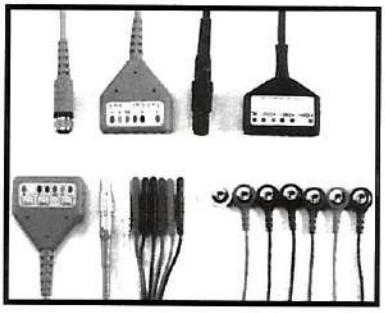
SISTEMAS ANALIZADORES A CASSETTES Y ESTADO SOLIDO

"Kits para instalar en PC o Notebooks"



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 DE CABLES

• 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

Evaluación de la quimioterapia específica en infectados chagásicos adultos en fase indeterminada con más de quince años de seguimiento

DIANA L. FABBRO, ENRIQUE D. ARIAS, MIRTHA L. STREIGER, MONICA L. DEL BARCO, NORBERTO AMICONE, HILARIO MIGLIETTA

La eficacia de las drogas tripanocidas en los adultos chagásicos no agudos es discutida. Como la enfermedad de Chagas es de lenta progresión es necesario realizar el seguimiento de los infectados durante un tiempo prolongado. Se estudió el comportamiento evolutivo clínico-serológico de chagásicos en fase indeterminada, no tratados y tratados con nifurtimox/benznidazol, durante un seguimiento de quince años o más, en un área de baja endemicidad. La población estudiada (n = 101; edad ≥ 14 y ≤ 43 años) tenía al ingreso serología positiva, ECG y Rx de tórax normales. Se realizaron controles bianuales: clínicos, serológicos (HAI; AD; IFI) y parasitológicos (xenodiagnóstico). Cincuenta pacientes fueron tratados con drogas tripanocidas y 51 permanecieron sin tratamiento. Durante el seguimiento presentaron alteraciones compatibles con miocardiopatía chagásica crónica el 4% (2/50) de los pacientes tratados y el 13,8% (7/51) de los no tratados. En 30/44 infectados tratados se demostró parasitemia previa; con posterioridad fueron negativos. Los sueros de los pacientes del último control fueron titulados simultáneamente por inmunofluorescencia indirecta. La media geométrica de los tratados fue 45,1 mientras que la de los no tratados fue 94,8 ($p < 0,005$). Se observó una disminución de títulos serológicos estadísticamente significativa y una mejor evolución clínica en los pacientes tratados en relación con un grupo similar de infectados que no recibieron tratamiento antiparasitario específico.

Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 496-503

La tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas, causada por un protozoo hemoflagelado, el *Trypanosoma cruzi*, es una endemia muy importante en América Latina. Según estimaciones de la OMS, cien millones de sus pobladores viven en zonas endémicas y, por lo tanto, con riesgo de contraer la infección. Entre 16 y 18 millones están infectados[1,2] lo cual acarrea serias consecuencias socieconómicas.

En áreas altamente endémicas la mayoría de las infecciones agudas se producen en niños expuestos desde temprana edad a los triatominos. La mayoría (aproximadamente el 90%) presenta una escasa sintomatología e ingresa a la forma crónica indeterminda sin advertirlo.

Algunos autores consideran que al cabo de 10-20 o más años enferma hasta un 30% de los infectados, con grandes diferencias regionales[3]. Las manifestaciones clínicas más frecuentes en la Argentina son las cardíacas: miocardiopatía chagásica crónica (MChCr).

En los infectados chagásicos adultos en fase indeterminada y crónica el tratamiento antiparasitario específico ha sido discutido ampliamente y es un tema no resuelto aún.[4]

Centro de Investigaciones sobre Endemias Nacionales "Dr. Ramón Carrillo" (CIEN). Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas. Universidad Nacional del Litoral. Ciudad Universitaria. Paraje El Pozo. CC 242. 3000 Santa Fe. Argentina.

Dirección postal: Diana FAbbro. 25 de Mayo 1524. 3000 Santa Fe. Argentina.

e-mail: dfabbro@fbcb.unl.edu.ar

Recibido: Abril de 2001

Aceptado: Junio de 2001

Luego de la bisquinaldina, utilizada por Mazza en 1937, se han ensayado un centenar de drogas en forma experimental, siendo los derivados nitrofuránicos (nifurtimox) y nitroimidazólicos (benznidazol) los compuestos que han demostrado mayor eficacia contra el *Trypomastigote* circulante[5,6] y aun en su forma tisular[7,8]. El benznidazol es la única droga de uso clínico con la cual se cuenta actualmente y sus principales limitaciones son: ausencia de inocuidad[9], largo tiempo de administración, ocurrencia de efectos adversos, existencia de cepas de *T. cruzi* resistentes a los fármacos[4] y dificultades para conseguirla en el mercado pues se presenta en frascos hospitalarios de 500 comprimidos.

En la patogénesis de la enfermedad de Chagas se encuentran comprometidos mecanismos de inmunidad celular y humoral[10-12], haciendo más controvertido el tratamiento específico en la etapa latente y crónica de la infección. Algunos investigadores que realizaron trabajos experimentales sostienen que las drogas tripanocidas (nifurtimox y benznidazol) carecen de utilidad para prevenir el desarrollo de la patología chagásica en la infección crónica[13].

Si el tratamiento es eficaz en su acción tripanocida, al desaparecer el estímulo antigénico debe producirse una paulatina disminución de los anticuerpos (Ac) anti *T. cruzi* hasta llegar a su desaparición, proceso que se ha verificado durante el período agudo de la infección y en niños menores de 3 años aunque hayan superado esta etapa.[14,15] En estudios más recientes se ha observado un porcentaje importante de negativización serológica en niños chagásicos en fase indeterminada que recibieron tratamiento con nifurtimox o benznidazol antes de los 14 años de edad.[16] Otros autores obtuvieron resultados serológicos similares en niños que fueron tratados con benznidazol, pero la evaluación del tratamiento se realizó mediante la utilización de Ag de *T. cruzi* no convencionales.[17,18]

La evaluación de la eficacia del tratamiento antiparasitario específico en infectados chagásicos en fase indeterminada y crónica se ha enfrentado con varias dificultades: la enfermedad de Chagas es de lenta progresión lo cual requiere que el seguimiento de los pacientes se realice por lapsos prolongados; los métodos parasitológicos tradicionales carecen de sensibilidad en este período de la infección y la serología convencional no ha sido totalmente útil debido a la persistencia de Ac anti-*T.cruzi* postratamiento.

En un trabajo previo[19] presentamos los resultados del comportamiento evolutivo de infectados chagásicos adultos, en fase indeterminada y crónica de la infección, que recibieron o no tratamiento antiparasitario específico durante un seguimiento mayor de 8 años.

El objetivo del presente trabajo fue comparar la evolución clínica y serológica en dos grupos de infectados chagásicos adultos de similar edad en fase indeterminada exclusivamente, tratados y no tratados con drogas tripanocidas, mediante un estudio longitudinal mayor o igual a 15 años, en un área de baja endemicidad (ciudad de Santa Fe y zonas de influencia).

MATERIAL Y METODOS

Diseño

Estudio de casos y controles anidados.

Población estudiada

Ciento una personas con infección chagásica, residentes en la ciudad de Santa Fe, provenientes de muestreos tomados en distintos sectores de la población, derivados de otros servicios o por demanda espontánea. Período: 1977-2000.

Estudios realizados

a) Tres reacciones serológicas para Chagas: aglutinación directa con 2-mercapto etanol (AD-2ME); hemoaglutinación indirecta (HAI) e inmunofluorescencia indirecta (IFI) usando anti-inmunoglobulina humana total. Se consideraron (+) los títulos iguales o mayores de 1/32 en por lo menos dos de las tres reacciones mencionadas.

b) Examen clínico complementado con electrocardiograma (ECG) y radiografía de tórax (Rx tórax). No se realizaron estudios del aparato digestivo.

La clasificación de los ECG se realizó según normas convencionales para encuestas en poblaciones.[20] Fueron excluidos los que presentaron alteraciones electrocardiográficas consignadas como atribuibles a MChCr (bloqueo completo de rama derecha [BCRD]; hemibloqueo anterior izquierdo [HAI]; HAI + BCRD; extrasístoles ventriculares frecuentes [EVf]; EV asociada con trastornos de conducción; bloqueo auriculoventricular [BAV] de 2° grado; BAV completo; áreas de inactividad eléctrica sin antecedentes de cardiopatía isquémica).

En la caracterización de los infectados chagásicos en fase indeterminada y en su posterior evolución se usó la clasificación propuesta por Kuschnir[21]:

– Grupo 0 (G0): Pacientes asintomáticos (sin signos de insuficiencia cardíaca), ECG normal y Rx de tórax con área cardíaca normal (RTC < 0,50).

– Grupo 1 (G1): Pacientes asintomáticos (sin signos de insuficiencia cardíaca), ECG alterado (alteraciones sugestivas de MChCr) y Rx de tórax con área cardíaca normal.

– Grupo 2 (G2): Pacientes con ECG alterado. Rx de tórax con área cardíaca aumentada, Clínica con capacidad funcional conservada para esfuerzos leves y moderados.

– Grupo 3 (G3): Pacientes muy sintomáticos desde el punto de vista clínico (signos de insuficiencia cardíaca en reposo o en esfuerzos leves), ECG alterado y Rx de tórax con cardiomegalia importante (grado III o IV), con redistribución de flujo pulmonar.

c) Análisis clínicos (transaminasas, hemograma) y parasitológicos (xenodiagnósticos [Xd] seriados pre y postratamiento en los pacientes que recibieron drogas tripanocidas).

El tratamiento antiparasitario suministrado fue el siguiente:

Nifurtimox: 5 a 8 mg/kg/día durante 60 días. Benznidazol: 5 mg/kg/día por un período de 30 días; la primer semana 1/2 dosis.

No fueron tratadas embarazadas ni personas con insuficiencia hepática, renal y hematológica.

Todos los pacientes recibieron tratamiento antiparasitario específico con anterioridad al año 1982.

Se seleccionaron grupos etáreos comparables, con una edad mínima de 14 años y una máxima de 43, para evitar alteraciones electrocardiográficas asociadas con la edad en el seguimiento (Tabla 1). Sobre esta población estudiada (n = 101), 51 permanecieron sin tratamiento y un número similar (n = 50) recibieron tratamiento antiparasitario específico: 24 con nifurtimox y 26 con benznidazol.

Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes que regresaron a zonas de alta endemicidad, aunque lo hubieran hecho por un corto período de tiempo.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron controlados anualmente o cada dos años (en algunos casos los tiempos fueron más prolongados).

El análisis estadístico fue realizado con Epidat (versión 2.0 para Windows). Para comparar la evolución clínica entre ambos grupos de pacientes (tratados y no tratados) y para evaluar las diferencias de las medias geométricas de los títulos de anticuerpos anti-*T. cruzi* se usó Chi-cuadrado con corrección de Yates y Mantel-Haenszel.

RESULTADOS

Evolución clínica, electrocardiográfica y radiológica de los pacientes (según la clasificación de Kuschnir)

Pacientes tratados. El 4% (2/50) desarrollaron durante el tiempo de seguimiento alteraciones electrocardiográficas y radiológicas compatibles con MChCr (Tabla 2).

– Paciente de 32 años tratado con benznidazol. Tres años después de haber finalizado el tratamiento presentó EVf (G0→G1); 8 años más tarde fueron detectados HAI y cardiomegalia grado I (G1→G2). Previamente se había demostrado la presencia de *Trypanosoma cruzi* por xenodiagnóstico. Se realizaron 7 estudios parasitológicos posteriores utilizando el mismo método, todos ellos con resultado negativo.

– Paciente de 34 años. Se realizó tratamiento con benznidazol. A los 9 años de seguimiento presentó HAI y bradicardia sinusal (G0→G1). Cuatro años después presentó cardiomegalia grado I (G1→G2).

Pacientes no tratados. El 13,8% (7/51) evolucionaron presentando alguna alteración compatible con MChCr (Tabla 2).

– Paciente de 25 años de edad. Después de 11 años de seguimiento presentó BIRD + HAI con área cardíaca normal (G0→G1). En los 4 xenodiagnósticos realizados no se visualizó la presencia del parásito.

– Paciente N° 4, de 31 años de edad. Después de 11 años de seguimiento desarrolló bloqueo completo de rama derecha (BCRD). Al año siguiente continuó con BCRD al que se le agregó enfermedad del nódulo sinusal y EVf La

TABLA 1

DISTRIBUCION ETAREA DE INFECTADOS CHAGASICOS EN FASE LATENTE AL COMIENZO DEL ESTUDIO (TRATADOS Y NO TRATADOS) Y TIEMPO DE SEGUIMIENTO (CIUDAD DE SANTA FE - PERIODO 1977-2000)

Grupos etáreos	*Tratados*				*No tratados*		*Total*
	Nx	*Bz*	*Total*	*TS ± S (años)*	*Total*	*Ts ± S (años)*	
14 a 23	7	9	16	19 ± 3,01	18	18,05 ± 2,58	34
24 a 33	10	9	19	18,6 ± 2,6	18	17,4 ± 2,6	37
34 a 43	7	8	15	17 ± 2,5	15	18,05 ± 2,61	30
Total	**24**	**26**	**50**		**51**		**101**

Nx: nifurtimox. Bz: benznidazol. TS ± S: tiempo de seguimiento (promedio ± desviación estándar para una población n-1.

TABLA 2

EVOLUCION CLINICA DE PACIENTES CHAGASICOS EN FASE LATENTE AL COMIENZO (G0), TRATADOS Y NO TRATADOS, CON UN MINIMO DE 15 AÑOS DE SEGUIMIENTO (CIUDAD DE SANTA FE - PERIODO 1977-2000)

Paciente	*Edad*	*Tto.*	*No Tto.*	*Grupo clínico final*	*T. seg.*
1	32	Bz		Grupo 2 HAI + EV frec Cardiomegalia grado I	20
2	34	Bz		Grupo 2 HAI + BS Cardiomegalia grado I	16
3	25		x	Grupo 1 BIRD + HAI Rx tórax: N	15
4	31		x	Grupo 2 BCRD + EVf + ENS Cardiomegalia grado I Marcapaso	15
5	33		x	Grupo 2 BCRD + HAI + BAV 1er g Cardiomegalia grado I	22
6	34		x	Grupo 1 EVf Rx tórax: N	19
7	37		x	Grupo 1 BCRD + HAI Rx tórax: N	15
8	37		x	Grupo 1 EVf Rx tórax: N	16
9	38		x	Grupo 2 BCRD + EV + BS Cardiomegalia grado I	17

G0, Grupo 1, Grupo 2: clasificación de Kuschnir. BCRD: bloqueo completo de rama derecha. BIRD: bloqueo incompleto de rama derecha. EV: extrasístole ventricular. EVf: extrasístole ventricular frecuente. HAI: hemibloqueo anterior izquierdo. BS: bradicardia sinusal. ENS: enfermedad del nódulo sinusal. Tto.: tratado con drogas tripanocidas. No Tto.: sin tratamiento antiparasitario específico. Bz: benznidazol. T. seg.: tiempo de seguimiento (años).

Rx de tórax mostraba cardiomegalia grado I (G0→G2). Se le colocó marcapaso definitivo.

– Paciente de 33 años. Presentó PR = 0,26, BCRD y EV (G0→G1) después de 12 años de seguimiento. Seis años después mostró BCRD + HAI, BAV de primer grado y cardiomegalia grado I (G1→G2), permaneciendo con estas alteraciones hasta el último control. No se evidenció la presencia de *T. cruzi* por xenodiagnóstico.

– Paciente de 34 años de edad. Después de 19 años de seguimiento presentó EVf sin trastornos de conducción (G0→G1). Los estudios parasitológicos (Xd) realizados fueron negativos.

– Paciente de 37 años de edad que a los 13 años de seguimiento desarrolló BCRD y dos años después agregó HAI sin presentar dilatación de las cavidades cardíacas hasta la última evaluación (G0→G1). No se pudo demostrar la presencia de *T. cruzi* en los xenodiagnósticos realizados.

– Paciente N° 8, de 37 años de edad. Después de 13 años de seguimiento desarrolló alteración de la repolarización ventricular: onda T (-) de V3 a V6. Tres años más tarde presentó EV frecuentes y alteraciones difusas de la repolarización ventricular con radiografía de tórax normal (G0→G1).

– Paciente de 38 años de edad. A los 11 años de seguimiento presentó BCRD, EV, bradicardia sinusal de 50 lat/min y cardiomegalia grado I, permaneciendo con estas alteraciones 6 años después (G0→G2). El segundo xenodiagnóstico realizado fue positivo.

El tiempo de evolución de los chagásicos en fase latente o indeterminada hacia un grupo clínico más severo fue muy variable. Es necesario considerar la dificultad para conocer el tiempo real de infección que tenían los pacientes, ya que la mayoría de ellos desconocía su condición de infectados en el momento del diagnóstico y más aún cómo y cuándo contrajeron la infección.

Se observó una evolución clínica, electrocardiográfica y radiológica más lenta en los pacientes tratados que en los no tratados, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$; test de Chi-cuadrado, corrección de Yates y Mantel-Haenszel)

Los infectados chagásicos en fase latente , tratados y no tratados, tuvieron en general una evolución benigna, ya que 9/101 (8,9%) desarrollaron alteraciones compatibles con MChCr durante un período de seguimiento igual o mayor de 15 años y no se registraron muertes atribuibles a cardiomiopatía chagásica en este grupo de pacientes. Cuatro infectados fallecieron debido a otras patología (2 de cáncer; 1 de infarto agudo de miocardio y 1 por complicaciones quirúrgicas).

Evolución serológica

Todos los sueros de los pacientes que concurrieron al último control durante los años 1998-1999 fueron titulados simultáneamente por inmunofluorescencia indirecta. El 89% de los pacientes tratados presentó títulos inferiores o iguales a 1/64, observándose negativización serológica en 2 pacientes que habían sido tratados a la edad de 14 y 15 años. El primero realizó tratamiento con nifurtimox y el segundo con benznidazol. La serología fue no reactiva (títulos < 1/32) para los 3 tests realizados (IFI, HAI, AD c/2ME), con resultados negativos persistentes luego de 6 años de finalizado el tratamiento.

En el grupo de pacientes no tratados, el 37% presentó títulos serológicos por IFI menores o iguales a 1/64.

La Tabla 3A muestra la mediana y la media geométrica de los títulos serológicos de los pacientes tratados y no tratados, por grupos etarios. Se observan diferencias estadísticamente significativas entre los títulos de los pacientes tratados (media geométrica = 45,1) y los no tratados (media geométrica = 94,8). Estas diferencias no son observadas entre los tratados con nifurtimox o benznidazol (medias geométricas = 42,1 *vs* 42,8 respectivamente) (Tabla 3B).

Estudios parasitológicos

Se realizaron un total de 220 xenodiagnósticos en esta población de pacientes.

Pacientes tratados. Fueron (+) antes de recibir tratamiento 30/44. Los controles posteriores, algunos de ellos con 7 xenodiagnósticos postratamiento, fueron (-), excepto para un paciente tratado con nifurtimox. En ese paciente el control posterior al tratamiento con benznidazol no evidenció presencia de parásitos.

Pacientes no tratados. En 6/38 (19%) se demostró la presencia de *T. cruzi* por este método parasitológico. Algunos pacientes tuvieron 8 xenodiagnósticos con resultado (-).

Tolerancia a las drogas tripanocidas

Del grupo original de pacientes tratados con benznidazol (n = 30), el 15,4% (4 pacientes) debieron suspender por intolerancia a la droga. Las manifestaciones más frecuentes fueron eritema maculopapuloso y náuseas. Los efectos colaterales desaparecieron con la suspensión del tratamiento. Con posterioridad fueron tratados con nifurtimox y en el análisis de los resultados han sido incluidos en este grupo porque completaron el tratamiento con este último fármaco.

En el grupo de pacientes tratados con nifurtimox no se observó intolerancia que justificada la suspensión de la medicación. Dos pacientes tratados con esta droga presentaron Xd(+) postratamiento. *A posteriori* fueron tratados con benznidazol, y han sido incluidos en este grupo para el análisis de su evolución.

DISCUSION

Estudios realizados por diferentes autores sobre la eficacia del tratamiento antiparasitario específico en infectados chagásicos crónicos, muestran resultados contradictorios.

Los obtenidos en este trabajo, semejantes a los de un estudio previo de nuestro equipo[19] con mayor número de pacientes pero más heterogéneo, son similares a los resultados observados por algunos autores en pacientes tratados con benznidazol[22] y difieren con otros estudios en infectados que recibieron nifurtimox[23].

Si bien estos resultados no son totalmente comparables, debido a diferencias en la población estudiada y en la metodología utilizada, consideramos que un factor que podría explicar estas diferencias es la existencia de cepas *T. cruzi* más susceptibles a la acción de la quimioterapia específica[4,24].

Aún en la forma aguda de la infección, en la que se ha demostrado la eficacia del tratamiento, la negativización serológica y parasitológica no siempre se produce en el 100% de los infectados tratados.[25]

En forma experimental, en ratones infectados crónicos tratados con nifurtimox o benznidazol, se observó una disminución de las lesiones anatomopatológicas[26,27] y del nivel de anticuerpos anti-*T.cruzi.*

La diferencia del nivel de anticuerpos específicos que hallamos entre los pacientes tratados y no tratados es estadísticamente significativa y podría

TABLA 3

TITULOS SEROLOGICOS (IFI) CORRESPONDIENTES AL ULTIMO CONTROL (AÑOS 1998-1999) DE INFECTADOS CHAGASICOS EN FASE INDETERMINADA (TRATADOS Y NO TRATADOS), CON UN SEGUIMIENTO DE 15 AÑOS O MAS (CIUDAD DE SANTA FE - AÑOS 1977-2000)

A) PACIENTES TRATADOS Y NO TRATADOS

Grupo etáreos	*Títulos serológicos*					
	Tratados (n = 50)			*No tratados (n = 51)*		
	n	*m*	*mg*	*n*	*m*	*mg*
14 a 23	16	32	29,5	18	128	101,4
24 a 33	19	32	34,9	18	128	92,5
34 a 43	15	32	47	15	128	100

Promedio de las medias geométricas de los pacientes tratados *versus* no tratados: 45,1 *vs* 94,8 ($p < 0,05$).

B) PACIENTES TRATADOS CON NIFURTIMOX O BENZNIDAZOL

Grupos etáreos	*Títulos serológicos*					
	Bz (n = 26)			*Nx (n = 24)*		
	n	*m*	*mg*	*n*	*m*	*mg*
14 a 23	9	32	34,9	7	32	27,5
24 a 33	9	32	37,2	10	32	46,9
34 a 43	8	32	47,9	7	32	44,7

Bz: benznidazol. Nx: nifurtimox. n: número de sueros. M: mediana. mg: Media geométrica.
Promedio de las medias geométricas de los pacientes tratados con benznidazol *versus* nifurtimox: 42,8 *vs* 42,1 ($p > 0,05$).

indicar una menor carga parasitaria. Al no producirse la negativización serológica no se puede aseverar que la acción de las drogas tripanocidas hayan producido una desparasitación absoluta.

En ambas secciones de la Tabla 3 (A y B) se observa que cuanto menor es la edad de los pacientes tratados menores son las medias geométricas de los títulos serológicos. Este resultado coincide con experiencias realizadas en niños con Chagas indeterminado, las cuales señalan que el tratamiento es más eficaz cuanto más precozmente y a menor edad se instituye.[28]

La implementación de nuevas técnicas mediante la utilización de antígenos recombinantes[17,29] o el reconocimiento del ADN del parásito (por ejemplo, por PCR)[30] permitiría establecer si existe correlación entre la disminución de anticuerpos anti-*T.cruzi* y la presencia o no del parásito.

Como pudo observarse en otros estudios, en chagásicos en fase indeterminada menores de 14 años tratados con drogas tripanocidas no se produce la negativización serológica en corto tiempo.[16-18] En los dos pacientes que habían recibido tratamiento antiparasitario específico a la edad de 14 y 15 años se presentaron títulos inferiores a los de corte (<1/32) para las tres reacciones serológicas realizadas y la negativización en forma persistente se observó 6 años después de finalizado el tratamiento. Los xenodiagnósticos seriados no demostraron presencia de *T. cruzi*. En la actualidad estos pacientes, con más de 30 años de edad, presentan serología negativa para infección chagásica y permanecen asintomáticos, sin signos de MChCr.

Los estudios parasitológicos (xd) realizados en los pacientes tratados en los cuales se había demostrado la presencia de parásitos antes del tratamiento, fueron negativos con posterioridad al mismo. La escasa sensibilidad del método en infectados chagásicos crónicos debe ser tenida en cuenta.

Si bien en la enfermedad de Chagas se ha demostrado la presencia de anticuerpos asociados con autoinmunidad[31,32], es posible que la presencia del parásito o de determinados componentes antigénicos del mismo[33] contribuya a estimular o mantener este fenómeno aún en discusión.

Observamos que los infectados chagásicos adultos tratados con nifurtimox presentaron escasos efectos colaterales, de modo que no fue necesario suspender la medicación en ninguno de los pacientes. Esta droga fue mejor tolerada que el benznidazol, cuya intolerancia fue del 15,4%. No obstante no fueron observados los efectos colaterales serios que fueron comunicados por algunos investigadores[34].

En la población estudiada durante 15 años o más (tratados y no tratados), se ha observado una evolución benigna ya que sólo presentó síntomas o signos de MChCr el 8,9%, a diferencia de los resultados de otros estudios de seguimiento[35]. Algunos investigadores[36] han observado una correlación entre zimodemo de *T. cruzi* y cuadro clínico. Además de la implicancia de la cepa parasitaria en la evolución de la enfermedad de Chagas, es necesario considerar otros factores que podrían estar involucrados: condición inmunológica del huésped, intensidad y duración del estímulo antigénico (reinfecciones), actividad en relación con el esfuerzo físico, vía por la cual fue adquirida la infección y tiempo de infectado que lleva cada paciente crónico[37]. En los casos presentados muchos de estos factores mencionados persisten como interrogantes.

Los resultados de nuestro trabajo indican que los infectados chagásicos en fase indeterminada que recibieron tratamiento con drogas tripanocidas (nifurtimox y/o benznidazol) tuvieron una mejor evolución clínica comparados con el grupo de pacientes de edad similar no tratados, en el mismo período de la infección. Si bien estas diferencias no son estadísticamente significativas, marcan una tendencia. Sería útil incrementar el tamaño de la muestra del presente trabajo, lo cual permitiría llegar a resultados concluyentes. El hecho de que los grupos sean comparables en edad y el prolongado tiempo de seguimiento justifica su presentación.

También se ha observado una disminución en los niveles de anticuerpos anti-*T. cruzi*, determinados por IFI, en los pacientes tratados cuyas diferencias con los correspondientes títulos de los pacientes no tratados son estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Es necesario profundizar las investigaciones acerca del riesgo/beneficio de los tratamientos con las drogas con las que contamos actualmente y también emprender la búsqueda de nuevas drogas, ya que un tratamiento eficaz podría prevenir el desarrollo de la enfermedad y sus complicaciones. Aún siendo efectivas las acciones de lucha contra el vector, que limitarían de manera significativa la incidencia de infección chagásica por vía entomológica, permanecerán los infectados crónicos quienes, hasta el momento, no se benefician con una terapéutica que les permita la expectativa de eliminar la parasitemia.

SUMMARY

EVALUATION OF SPECIFIC TREATMENT IN THE INDETERMINATE PHASE OF CHAGAS' DISEASE THROUGHOUT A FOLLOW-UP OF MORE THAN 15 YEARS

Specific chemotherapy with benznidazole or nifurtimox in the chronic and indeterminate phase of Chagas' disease is controversial. Since the evolu-

tion of this disease progresses very slowly, it's necessary to perform a prolonged follow-up of the patients.

For comparing clinical, parasitological and serological evolution of chagasic patients in the indeterminate phase of infection, treated with trypanocide drugs and untreated a longitudinal study from a low endemic area during a period of 15 years or more was performed.

The population studied (n = 101) at the beginning of the study was: specific serological test (+); age ≥ 14 and ≤ 43 (distributed in groups of similar size) and normal electrocardiograms and chest X-ray. Clinical examination and laboratory tests were done every two years. 50/100 were treated and 51/101 remained untreated.

During the follow-up, 4% (2/50) treated and 13,8% (7/51) untreated patients showed suggestive signs of chagasic cardiomyopathy.

In 30/44 treated patients the presence of T. cruzi were observed. All post-treatment xenodiagnosis were negative.

The patient's sera of the last control were simultaneously analyzed using indirect immunofluorescence (IIF). The geometric mean of serological titers were: 45.1 for the serum treated and 94.8 for the untreated patients ($p < 0.05$).

In the group of patients who were in the indeterminate phase at the beginning of the study, there were not deaths because of chagasic miocardiopathy.

This study showed a lower progress of the cardiomyopathy in the treated patients when comparing data from untreated patients and a decrease in serological titers of the sera of infected treated patients. Statistically significant differences were observed between IIF-assessed antibody titers of treated patients and those of non-treated ones.

Bibliografía

1. WHO, UNDP/World Bank: WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Tropical Disease Research: progress 1975-94: highlights 1993-94: twelfth Programme Report of the UNDP/World Bank/Who Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). Geneva. 1995: 125-134.
2. Moncayo A: Chagas' disease. A disease whose days are numbered. Division of Control of Tropical Disease World Health Organization, Geneva, 1996.
3. Zicker F, Smith PG, Almeida Netto JC y col: Physical activity, opportunity for reinfection and sibling history of heart disease as risk factors for Chagas' disease. Am J Trop Med Hyg 1990; 43: 498-505.
4. Stoppani A: Quimioterapia de la enfermedad de Chagas. Medicina (Buenos Aires) 1999; 59: 147-165.
5. Andrade SC, Andrade ZA: Aspectos anatomopatológicos y respuesta terapéutica en la infección crónica experimental. Rev Inst Med Trop São Paulo 1976; 18: 218-275.
6. Brener Z: Study of the action of some active drugs against Trypanosoma cruzi blood forms. Rev Inst Med Trop São Paulo 1971; 3: 302-306.
7. Andrade Z, Bener Z: Ação de nitrofurasona sobre as forma intracelulares do T. cruzi na doença de Chagas experimental. Rev Inst med Trop São Paulo 1969; 11: 222-228.
8. Cerisola J: Results of the anti-trypanosoma activity of benznidazole in chronic Chagas' infection. X International Congress of Chemotherapy. Zurich, 1977.
9. Castro J, Diaz de Toranzo E: Toxic effects of nifurtimox and benznidazole. Two drugs used against American Trypanosomiasis (Chagas' Disease). Biom Environ Sci 1948; 1: 19-33.
10. Rottemberg M, De Titto E, Cardoni A y col: Respuesta inmune en la infección con *Trypanosoma cruzi*. Rev Arg Microbiol 1991; 23: 101-121.
11. Laguens R, Cabeza Meckert P, Vigliano C: Patogenia de la miocarditis chagásica crónica humana. Medicina (Buenos Aires) 1999; 59: 63-68.
12. Davies JM: Molecular mimicry: can epitope mimicry induce autoimmune disease? Immunol Cell Biol 1997; 75: 113-126.
13. Teixeira A, Cunha Neto E, Rizzo L y col: Trypanocidal nitroarene treatment of experimental Trypanosoma cruzi infection does not prevent progression of chronic-phase heart lesions on rabbits. J Infect Dis 1990; 162: 1420.
14. Moya P, Paolasso R, Blanco S y col: Tratamiento de la enfermedad de Chagas con nifurtimox durante los primeros meses de vida. Medicina 1985; 45: 553-558.
15. Streiger M, Fabbro D, del Barco M y col: Chagas congénito en la ciudad de Santa Fe. Diagnóstico y tratamiento. Medicina (Buenos Aires) 1995; 55: 125-133.
16. del Barco M, Streiger M, Arias E y col: Respuesta al tratamiento en niños con infección chagásica crónica. Medicina 1993; 53: 78.
17. Sosa Estani S, Segura E, Ruiz A y col: Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. Am J Trop Med Hyg; 1998; 59: 526-529.
18. de Andrade A, Zicker F, De Oliveira R y col: Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early Trypanosoma cruzi infection. Lancet 1996; 348: 1407-1413.
19. Fabrro de Suasnábar D, Arias E, Streiger M y col: Evolutive behavior towards cardiomyopathy of treated (nifurtimox or benzidazole) and untreated chronic chagasic patients. Rev Inst Med Trop S Paulo 2000; 42: 99-109.
20. Nomenclatura y Criterio de Diagnóstico Electrocardiográfico en la Cardiopatía Chagásica Crónica. Programa de Salud Humana. Ministerio de Salud y Acción Social. Buenos Aires, 1985.
21. Sgammini HO: Criterio de clasificación de la miocardiopatía chagásica. Rev Fed Arg Cardiol 1981; 10: 145.
22. Viotti R, Vigliano C, Armenti H y col: Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. Am Heart J 1994; 127: 151-162.
23. Libonatti E, Manzullo E, Darraidou M y col: Seguimiento longitudinal de 4.441 chagásicos crónicos en nueve años. Premio Humberto Roggero. Asociación Médica Argentina (Buenos Aires), 1979.
24. Andrade S, RAssi A, Magalhaes J y col: Specific chemotherapy of Chagas' disease: a comparison between the response in patients and experimental animals inoculated with the same strains. Trans R Soc Trop Med Hyg 1992; 86: 624-626.
25. Lugones H, Ledesma O, Storino R y col: Chagas agudo. *En*: Storino R, Milei J (eds): Enfermedad de Chagas. Editorial Doyma Argentina SA, Buenos Aires, 1994, Cap. 12, pp 209-234.
26. Segura M, Molina de Raspi E, Basombrío M: Reversibility of muscle and heart lesions in chronic Trypanosoma cruzi infected mice after late trypanocidal treatment. Mem Inst Oswaldo Cruz 1994; 89: 213-216.
27. Andrade S. Stocker-Guerret S, Pimentel A y col: Reversibil-

ity of cardiac fibrosis in mice chronically infected with Trypanosoma cruzi under specific chemotherapy. Mem Inst Oswaldo Cruz 1991; 86: 187-200.
28. Streiger M, del Barco M, Fabbro D y col: Evaluación epidemiológica y terapéutica, durante un máximo de 23 años, de niños con Chagas crónico indeterminado. VI Congreso Argentino de Protozoología y Enfermedades Parasitarias. Huerta Grande. Córdoba. Octubre de 2000.
29. Krautz G, Coutinho M, Galvão L y col: Use of a 24-kilodalton Trypanosoma cruzi recombinant protein to monitor cure of human Chagas' disease. J Clin Microbiol 1995; 33: 2086-2090.
30. Brito C, Caroso M, Vanni C y col: Polymerasa chain reaction detection of Trypanosoma cruzi in human blood samples as a tool for diagnosis and treatment evaluation. Parasitology 1995; 11: 241-247.
31. Cunha-Neto E, Coelho V, Guilherme L y col: Autoimmunity in Chagas' disease. Identification of cardiac myosin-B13 Trypanosoma cruzi protein cross-reactive T cell clones in heart lesions of chronic Chagas' cardiomyopathy patient. J Clin Invest 1996; 98: 1709-1712.
32. Gruppi A, Gea S, Moretti E y col: Human antibodies against T cruzi exoantigens recognizing surface antigens and heart tissue components. Inst Arch Allergy Appl Immunol 1987; 90: 119.
33. Bellotti G, Bocchi E, Moraes A y col: In vivo detection of Trypanosoma cruzi antigens in hearts of patients with chronic Chagas' Heart disease. Am Heart J 1996; 131: 301-307.
34. Fragata Filho A, Silva M, Boainain E: Tratamento etiologico da doença de Chagas nas fases agudas e cronica. Rev Soc Cardiol Estado São Paulo 1994; 4: 192-197.
35. Madoery RJ, Dománico A, Marcelino A y col: Alteraciones electrocardiográficas durante el periodo intermedio, latente o indeterminado de la enfermedad de Chagas: consideraciones evolutivas. Rev Lat Cardiol 1992; 13: 55.
36. Montamat E, De Luca D'Oro G, Gardenal C y col: Polimorfismo enzimátivo en poblaciones de Trypanosoma cruzi. *En*: 13ª Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Protozoología, Buenos Aires, 1994, pp B11.
37. Storino R, Auger S, Wojdyla D y col: Análisis descriptivo multivariado de la enfermedad de Chagas en 2.260 pacientes. Rev Argent Cardiol 1998; 66: 17-39.

Es imposible para el hombre aprender lo que cree que ya sabe. EPICTETO

Utilidad del carvedilol en la insuficiencia cardíaca avanzada

ALEJANDRO J. VILCHEZ, VICTOR ARREGUI, FEDERICO GIACHELLO, JORGE CAMILLETTI, LUIS A. CASTRO, PABLO PEDRONI

El objetivo del presente estudio fue evaluar la tolerancia al carvedilol (CA) y sus efectos sobre la capacidad funcional (CF) y la función ventricular izquierda en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Entre marzo de 1998 y marzo de 2000 fueron tratados con CA 24 pacientes (P), siendo incluidos en el estudio aquellos con ICC grado III de la New York Heart Association, fracción de eyección (FE) < 35% y tratamiento convencional para la ICC. Se valoraron los síntomas, se les realizó un ventriculograma (VGR) y un test de caminata de 6 minutos al comienzo del estudio. Posteriormente los P fueron medicados con CA. A los 6 meses fueron evaluados nuevamente con un test de caminata y un VGR. De los 24 P tratados, 5 no toleraron el CA por progresión de la ICC, uno de ellos obitó a los 3 meses del tratamiento y otro debió ser apartado del estudio por presentar un accidente cerebrovascular. Los 18 pacientes (75%) que continuaron el tratamiento por seis meses mejoraron la CF, pasando 6 de ellos de CF III a CF I y 12 de CF III a CF II; la FE por VGR mejoró de 25,1% a 32,6%; la distancia de la caminata de 6 minutos se incrementó de 330 a 401 m. En conclusión, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada toleró el CA. Hubo además una mejoría estadísticamente significativa de la función ventricular izquierda y de la distancia de marcha en los 6 minutos, a los 6 meses de tratamiento con CA comparado con el basal.

Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 504-509

A partir de la década del 70 los betabloqueantes comenzaron a demostrar su utilidad en determinado grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva[1,2]. Estudio recientes han demostrado beneficios que incluyen la mejoría de la función sistólica[3-6], de los síntomas[7-10] y la reducción de la hospitalización[11,12]. Uno de los últimos metaanálisis de los trabajos clínicos randomizados sugiere que estas drogas reducen la mortalidad en un 30% cuando son administradas conjuntamente con los inhibidores de la enzima convertidora[13].

La mayoría de los trabajos han sido realizados utilizando carvedilol, un betabloqueante no selectivo con propiedades alfabloqueantes y antioxidantes[14,15]. Sin embargo, dicha droga (así como otros betabloqueantes) ha sido utilizada predominantemente en pacientes con síntomas leves a moderados[8,9,11,12,16]. Esto podría deberse al temor de administrar un agente cardiodepresor en pacientes con función ventricular izquierda severamente deprimida, con el consiguiente agravamiento de la sintomatología. Por tal motivo, en la actualidad hay información muy limitada respecto de la seguridad y eficacia del carvedilol y otros betabloqueantes en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severamente sintomática, esto es, pacientes en clase funcional III en el momento de comenzar la terapéutica con este betabloqueante.

Por otro parte, los efectos del carvedilol y de otros betabloqueantes sobre la tolerancia al ejercicio han sido conflictivos[17]. Inclusive la evaluación de un mismo parámetro (tolerancia submáxima al ejercicio evaluada a través de la prueba de caminata de seis minutos) arrojó resultados dispares[8,9,16,18].

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la tolerancia y eficacia del carvedilol y sus efectos sobre

Hospital Italiano de La Plata. Servicio de Cardiología.
Dirección postal: Alejandro Vilchez. Hospital Italiano de La Plata. Calle 51 entre 29 y 30. 1900 La Plata. Buenos Aires. Argentina.
e-mail: alejandrovilchez@hotmail.com
Recibido: Febrero 2001
Aceptado: Abril 2001

la capacidad funcional y la función ventricular izquierda en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva en clase funcional III.

MATERIAL Y METODO

Población

Entre marzo de 1998 y marzo de 2000 se incluyeron 24 pacientes que fueron tratados con carvedilol. Todos se encontraban en clase funcional III según la New York Heart Association (NYHA) y fueron atendidos en nuestra institución. Se incluyeron aquellos pacientes cuya afección era de origen isquémico o idiopática, que estaban siendo tratados con terapia convencional para insuficiencia cardíaca (IC) y que tenían una fracción de eyección (FE) medida por ventriculografía radioisotópica (VGR) de reposo igual o menor del 35%. La VGR fue realizada luego de la inyección de cloruro estañoso y tecnecio 99 endovenosos. Las imágenes fueron tomadas gatillándolas sobre la onda R del registro electrocardiográfico. La adquisición de imágenes se realizó con técnica planar en incidencia frontal y oblicua izquierda a 45 grados (Figura 1).

Fueron excluidos del estudio los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva por valvulopatía primaria, miocarditis activa, bloqueo AV de alto grado, enfermedad pulmonar severa, frecuencia cardíaca menor de 60 latidos por minuto, tratamiento con otros betabloqueantes, hipotensión arterial menor de 90/60 mmHg, shock cardiogénico o falla ventricular severa que requiriera soporte inotrópico endovenoso. Las características de la población se resumen en la Tabla 1.

TABLA 1

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES (N = 24)

Edad (años)	68,2 ± 10
Sexo (% masc.)	63
Cardiopatía isquémica %	58
Miocardiopatía idiopática %	42
Clase Funcional (NYHA)	III
Frec. Card. (lat/min)	79,6 ± 9,6
Ritmo sinusal %	83
FA %	17
FE %	25,17 ± 7,5
Tratamiento %	
IECA	87
Diuréticos	95
Digoxina	70
Vasodilatadores	41
AAS	79
Amiodarona	41

FA: fibrilación auricular. FE: fracción de eyección. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. AAS: ácido acetilsalicílico.

Administración del carvedilol

El carvedilol comenzó a administrarse en dosis de 3.125 mg dos veces al día durante los primeros siete días, incrementándose la dosis a intervalos semanales hasta la máxima tolerable.

Evaluación y seguimiento

Todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación clínica antes y después de la administración de carvedilol. Durante el período en el cual se ajustó la dosis los pacientes fueron controlados semanalmente y posteriormente cada tres meses. Esto

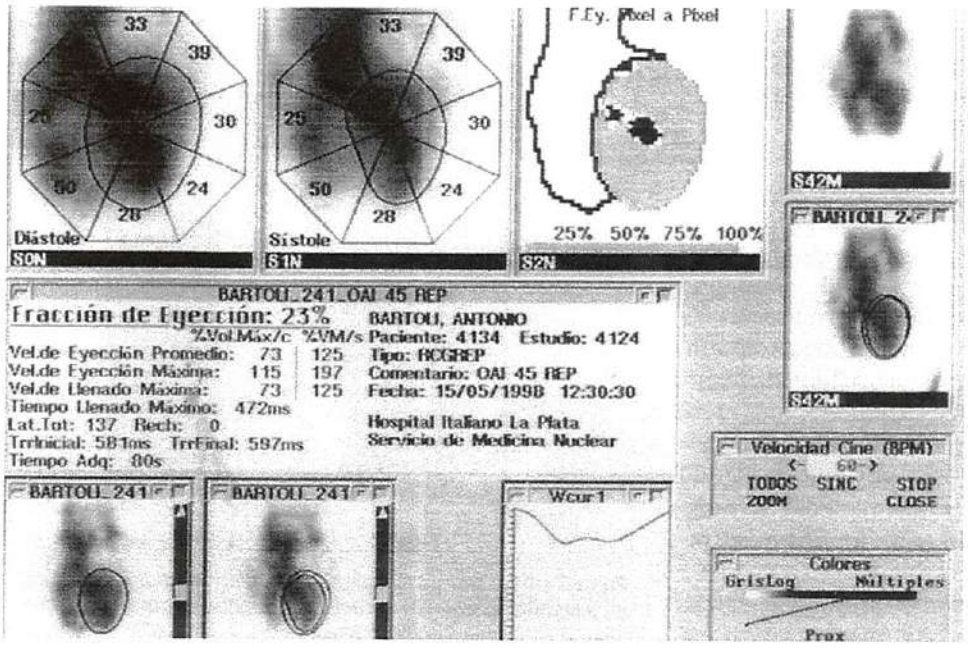


Figura 1. Ventriculograma radioisotópico de reposo.

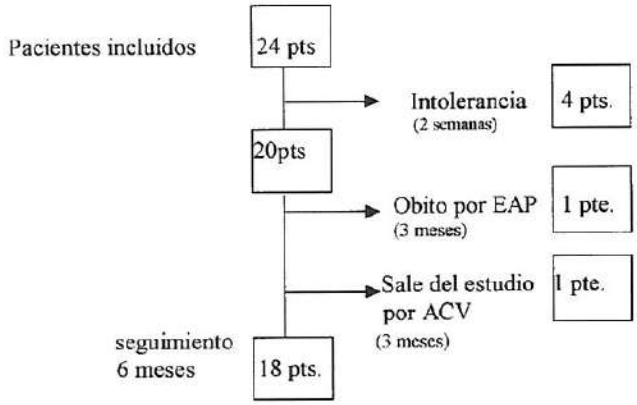


Figura 2. Evolución de los 24 pacientes incluidos en el estudio.

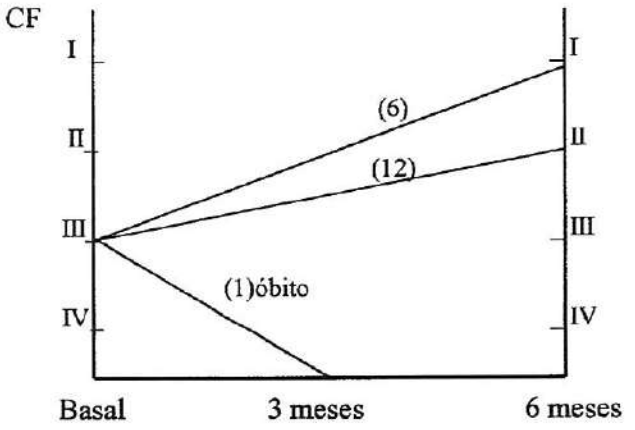


Figura 3. Cambios en la capacidad funcional luego de 6 meses de tratamiento con carvedilol. *: $p < 0,001$ comparado con el basal. Datos obtenidos de 18 pacientes.

incluyó una evaluación de la capacidad funcional según la NYHA, examen físico que incluyó toma de presión, frecuencia cardíaca y ECG. La función ventricular izquierda fue evaluada mediante un ventriculograma radioisotópico en condiciones basales y a los seis meses de tratamiento. La capacidad funcional fue evaluada en forma subjetiva a través del cambio en la sintomatología referida por los pacientes y en forma objetiva por medio del test de la caminata de seis minutos, adecuado para valorar la tolerancia submáxima al ejercicio[9,19]. Este último también se realizó en condiciones basales y a los seis meses de tratamiento. Además fueron registrados efectos adversos y muerte.

Análisis estadístico

A menos que se aclare, los datos son presentados como media ± 1 desvío estándar. Las variables categóricas fueron tratadas mediante el test de Chi cuadrado. Para las variables continuas fue utilizada la prueba de t para datos apareados. En todos los casos un valor de p menor o igual a 0,05% fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Como se observa en la Tabla 1, la totalidad de los pacientes de hallaba en clase funcional III al comenzar con la utilización de carvedilol.

De los 24 pacientes ingresados, cuatro fueron excluidos del estudio por presentar intolerancia a la medicación debido a la progresión de la insuficiencia cardíaca dentro de las dos semanas iniciales de tratamiento. De los 20 que pasaron la etapa de seguimiento, un paciente falleció por edema agudo de pulmón a los tres meses y otro padeció un accidente cerebrovascular por lo cual debió ser retirado del estudio (Figura 2).

Los 18 pacientes (75%) que continuaron con la medicación durante seis meses mejoraron su capacidad funcional. La Figura 3 muestra los resultados obtenidos: doce de los pacientes pasaron a capacidad funcional II y seis a capacidad funcional I.

El efecto del carvedilol sobre la función ventricular izquierda a los seis meses se ilustra en la Figura 4. De los 18 pacientes en estudio, uno bajó la fracción de eyección y dos no la modificaron a los seis meses. El análisis para datos apareados en condiciones basales y a los seis meses demuestra un incremento significativo de la fracción de eyección en promedio cercano al 30%, pasando de un 25,1% al 32,6% ($n = 18$, $p < 0,004$).

El efecto del carvedilol sobre la prueba de la caminata de seis minutos se muestra en la Figura 5. La distancia recorrida mejoró en 71 m respecto de

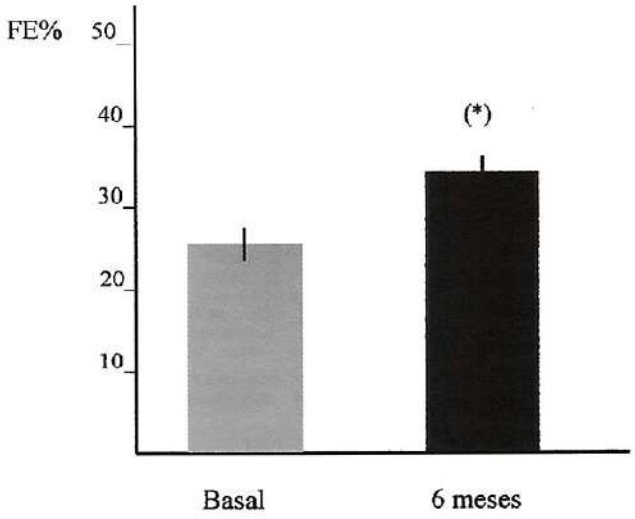


Figura 4. Cambios en la fracción de eyección luego de 6 meses de tratamiento con carvedilol. *: $p < 0,004$ comparado con el basal. Datos obtenidos de 18 pacientes.

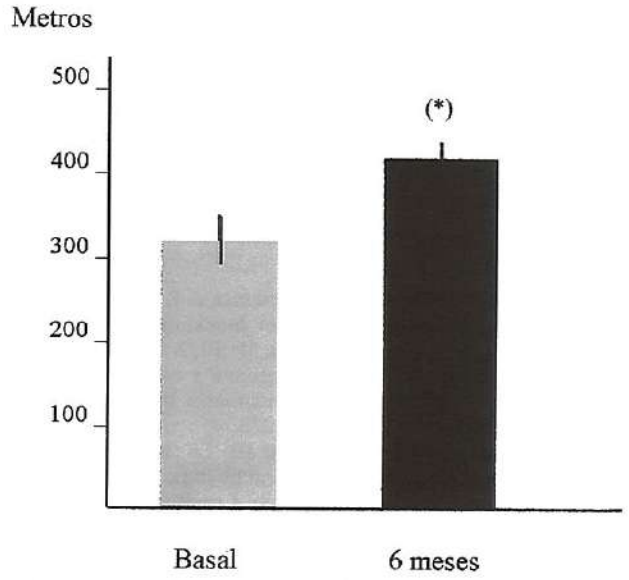


Figura 5. Cambios obtenidos en el test de la caminata de 6 minutos luego de 6 meses de tratamiento con carvedilol. *: $p < 0,001$ comparado con el basal. Datos obtenidos de 18 pacientes.

las condiciones basales. De los 18 pacientes en estudio sólo dos disminuyeron la distancia de marcha a los seis meses y uno no la modificó. En promedio fue de 330 m al inicio y 401 m después de seis meses de tratamiento ($n = 18$, $p < 0,001$).

DISCUSION

Tolerancia del carvedilol y efectos sobre los síntomas

El principal hallazgo de este estudio fue que el carvedilol fue tolerado por la mayoría de los pacientes en clase funcional III. Un 75% toleró el carvedilol durante seis meses de tratamiento con una dosis promedio de 14,24 mg por día. Si bien el porcentaje de pacientes es similar al reportado por otros estudios[11,12,20], la dosis promedio que recibieron nuestros pacientes es bastante inferior si la comparamos con otros trabajos de la literatura. En el estudio de Packer y colaboradores[11] los pacientes recibieron 45 mg por día y en el ANZ[12] 41 mg por día. Sin embargo, el porcentaje de enfermos en clase funcional III fue del 50% y 20% respectivamente, en contraposición con nuestro estudio en que la totalidad de la población se hallaba en clase funcional III.

Por otro lado, todos los pacientes que toleraron la droga (75%) mejoraron su capacidad funcional. Olsen y colaboradores[8] informaron que un 47% de sus pacientes mejoró su capacidad funcional y sólo un 3% empeoró los síntomas en el grupo carvedilol. Krum y colaboradores[9] refieren un 64% contra un 15% y MacDonald y colaboradores[20] un 58% contra un 28% en pacientes en clase funcional IV, respectivamente.

Eventos adversos

El principal efecto adverso fue el agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, lo cual obligó a retirar del estudio a cinco pacientes (21%). Otros efectos adversos, como bradicardia, hipotensión arterial y letargia, no fueron observados en este estudio, dado que su presentación es menos frecuente y el número de pacientes fue reducido. El empeoramiento de los síntomas ocurrió durante la fase de iniciación del tratamiento con carvedilol, a pesar de recibir una dosis de sólo 3.125 mg dos veces al día, salvo en el caso de un paciente en quien el empeoramiento se presentó a los tres meses de tratamiento. Por ello, los pacientes en clase funcional III requieren de una cuidadosa observación al comenzar la terapia con carvedilol, especialmente durante las dos primeras semanas.

Prueba de la caminata de seis minutos

Los efectos del carvedilol sobre la tolerancia al ejercicio han sido conflictivos. Debido a que los betabloqueantes atenúan el incremento de la frecuencia cardíaca inducida por el ejercicio, varios autores sugieren que la manera más adecuada de evaluar la capacidad funcional es a través de la tolerancia submáxima en lugar de la tolerancia máxima al ejercicio[9,16,21]. Una de las pruebas más utilizadas en ese sentido es la prueba de la caminata de seis minutos. Sin embargo, el efecto del carvedilol sobre este parámetro ha arrojado resultados dispares[8,9,16,18]. Una posible explicación es la diferente capacidad funcional de la población en los distintos trabajos. Aquellos que han evaluado pacientes con síntomas leves a moderados generalmente no encontraron una mejoría significativa en la prueba submáxima al ejercicio[8,18], mientras que los que evaluaron pacientes muy sintomáticos han encontrado un efecto beneficioso del carvedilo[9,16,20]. Estos hallazgos son coincidentes con los de nuestro estudio que detectó una mejoría significativa en la distancia recorrida luego de seis meses de tratamiento con carvedilol en pacientes severamente sintomáticos. De los 18 pacientes en estudio sólo dos disminuyeron la distancia de marcha a los seis meses y uno no la modificó.

Función ventricular izquierda

Varios trabajos demostraron un efecto favorable del carvedilol sobre el tamaño y la función ventricular izquierda en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva[8,9,11,12,22,25]. Este estudio confirma dichos hallazgos y los hace aplicables a enfermos severamente sintomáticos. Más aún, la magnitud en la mejoría de la fracción de eyección observada en nuestros pacientes es comparable a la de pacientes

menos sintomáticos. Este hallazgo provee una base racional para el uso de este agente en pacientes en clase funcional III y confirma el reporte de Packer, quien recientemente demostró que los beneficios clínicos del carvedilol se correlacionan estrechamente con la mejoría de la función ventricular izquierda[24]. De los 18 pacientes en estudio, uno bajó la fracción de eyección y dos no la modificaron a los seis meses.

CONCLUSION

La mayoría (75%) de los pacientes en clase funcional III con insuficiencia cardíaca congestiva de larga data, toleró el carvedilol, mostrando beneficios en el estado sintomático, la capacidad funcional y la función ventricular izquierda. El principal efecto adverso fue el agravamiento de la insuficiencia cardíaca, hecho que se presentó durante las dos primeras semanas del comienzo del tratamiento, salvo en un paciente en quien se presentó al tercer mes.

Sin embargo quienes continuaron mostraron una enorme mejoría, que se sostuvo a lo largo del seguimiento (6 meses). Por ese motivo, concluimos que el carvedilol es una droga útil como terapia adjunta en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva en clase funcional III. Sin embargo, debido a la labilidad en este grupo de pacientes, se requiere un seguimiento cercano durante el inicio del tratamiento.

SUMMARY

USEFULNESS OF CARVEDILOL IN ADVANCED CARDIAC HEART FAILURE

Objectives. *To assess the effects and tolerance of carvedilol (CA) over the functional class (FC) and the left ventricular function in patients with cardiac heart failure (CHF) of ischemic or idiopatic etiology.*

Methods. *Between March 1998 and March 2000, 24 patients were treated with CA; been included those with CHF (New York Heart Association functional class III), left ventricular eJection fraction (EF) lower than 35% and standard treatment for CHF. The symptoms were evaluated, a radionuclide ventriculography (RVG) and a six-min walk test were perform.*

Results. *Of the 24 patients treated, five did not tolerate CA owing to CHF progression, one of them died within a period of the three months treatment and another one had to be withdrawn from the study owing to a stroke. The 18 patients who tolerated CA (75%) improved their functional class, six of them going from FC III to FC I and twelve of them from FC III to FC II. The EF by RVG increased from 25.1% to 32.6% and the distance of the six-min-walk test increased from 330 to 410 meters.*

Conclusions. *75% of the patients tolerated CA with an average dose of 14.25 mg daily and improved their FC. There was an statistically significant improvement of the left ventricular function and the distance in the six minutes corridor walk test after six months treatment with CA compared with the baseline.*

Bibliografía

1. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E y col: Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. Br Heart J 1975; 37: 1022-1036.
2. Swdberg K, Hjalmarson A, Waagtein F y col: Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. Lancet 1979; 1: 1374-1276.
3. Eichorn EJ, Heesch CM, Barnett JH: Effect of metoprolol on myocardial function and energetic in patients with non ischemic dilated myocardiopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1310-1320.
4. Fisher ML, Gottlieb SS, Plotnick GD y col: Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: a randomized trial. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 943-950.
5. Bristow M, Gilbert E, Abraham W y col: Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. Circulation 1996; 94: 690-697.
6. Doughty R, Whalley G, Gamble G y col: Left ventricular remodelling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1060-1066.
7. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K y col: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Lancet 1993; 342: 1441-1446.
8. Olsen S, Gilbert E, Renlund D y col: Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1225-1231.
9. Krum H, Sackner-Bernstein J, Goldsmith R y col: Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. Circulation 1995; 92: 1499-1506.
10. Kuking ML, Kalman K, Charney RH y col: Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction and oxidative stress in heart failure. Circulation 1999; 99: 2645-2651.
11. 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.
12. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group: Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Lancet 1997; 349: 375-380.
13. Lechat P, Packer M, Chalon S y col: Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure. Circulation 1998; 98: 1184-1191.
14. Ruffolo RR, Gellai M, Heible JP y col: The pharmacology of carvedilol. Eur J Clin Pharmacol 1990; 38 (Suppl 2): S82-S88.
15. Yue T-L, Chang H-Y, Lysko PG y col: Carvedilol, a new vasodilator and beta adrenoreceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. J Pharmacol Exp Ther 1992; 263: 92-98.
16. Metra M, Nardi M, Giubbini R y col: Effects of short- and

long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1678-1687.
17. Eichhorn E: The paradox of beta-adrenergic blockade for the management of congestive heart failure. Am J Med 1992; 92: 527-538.
18. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Study: Effects of carvedilol, a vasodilator beta-blocker, in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Circulation 1995; 92: 212-218.
19. Pittner V, Weiner D, Yusuf S y col: Prediction of mortality and morbidity with a six-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. JAMA 1995; 270: 1702-1707.
20. Macdonald P, Keogh A, Aboyoun C y col: Tolerability and efficacy of carvedilol in patients with New York Heart Association Class IV heart failure. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 924-931.
21. Metra M, Nodari S, D'Aloia A y col: Effects of neurohormonal antagonism on symptoms and quality of life in heart failure. Eur Heart J 1998; 19 (Suppl B): B25-B35.
22. Colucci W, Packer M, Bristow M y col, for the US Carvedilol Heart Failure Study Group: Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. Circulation 1996; 94: 2800-2806.
23. Cohn J, Fowler M, Bristow M y col, for the US Carvedilol Heart Failure Study Group: Safety and efficacy of carvedilol in severe heart failure. J Card Fail 1997; 3: 173-179.
24. Packer M, Colucci W, Cohn J y col: Relationship between long-term changes in left ventricular function and clinical outcome in patients with chronic heart failure treated with carvedilol. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 64.

Uno de los mayores infortunios de los hombres consiste en que hasta sus buenas cualidades le son a menudo inútiles, y que el arte de aplicarlas y orientarlas bien es muy frecuentemente el último fruto de su experiencia.

CHAMFORT

Terapéutica de la hipertensión arterial. ¿Hacia un enfoque más liberal?

DANIEL PISKORZ, ALICIA TOMMASI

En la década de los '80 quedó claramente establecida la necesidad de tratar a los pacientes hipertensos arteriales con diuréticos y betabloqueantes. Para fines de esa década y comienzo de los '90 nuevas familias de drogas, como los bloqueantes de los canales de calcio, los inhibidores de la enzima conversora y los alfabloqueantes, se incorporaron al arsenal terapéutico; sin embargo recién entre 1999 y 2000 se publicaron la mayor parte de los ensayos clínicos controlados que analizan los resultados de estas drogas en cuanto a puntos finales duros. En el presente metaanálisis se compara la utilidad clínica de las viejas drogas antihipertensivas, considerando entre ellas a los diuréticos y los betabloqueantes, con las denominadas más modernas, como los inhibidores de la enzima conversora, los bloqueantes de los canales de calcio y los alfabloqueantes. Se analizan ocho estudios estrictamente randomizados que incluyeron a 58.000 pacientes de los cuales 2.700 fallecieron, 1.900 presentaron insuficiencia cardíaca, 2.400 padecieron un accidente cerebrovascular y 1.500 evidenciaron un infarto de miocardio en un período de seguimiento de entre 2 y 8,4 años. El análisis estadístico se efectuó según el método de Mantel y Haenszel. Comparando mortalidad total, tratamiento convencional *versus* bloqueantes de los canales del calcio el riesgo relativo fue 1 con un intervalo de confianza del 95% entre 0,90 y 1,11; *versus* inhibidores de la enzima conversora el riesgo relativo fue 1,03 con un intervalo de confianza del 95% de 0,92 a 1,16; y *versus* alfabloqueantes el riesgo relativo fue 1,02 con intervalo de confianza del 95% entre 0,91 y 1,14. Se detectaron diferencias en el límite de la significación estadística en accidentes cerebrovasculares: tratamiento convencional *versus* bloqueantes de los canales de calcio, riesgo relativo 0,87, intervalo de confianza del 95% de 0,76 a 0,99 a favor de los últimos; y en infarto de miocardio: tratamiento convencional *versus* bloqueantes de los canales de calcio, riesgo relativo 1,19 con un intervalo de confianza del 95% entre 1,01 y 1,37 a favor de los primeros. En cambio se objetivaron diferencias claras en insuficiencia cardíaca confrontando tratamiento convencional *versus* alfabloqueantes, con un riesgo relativo de 2,10 y un intervalo de confianza del 95% de 1,83 a 2,40. Se concluye que hasta el presente las nuevas y las viejas drogas han demostrado similar eficacia en el tratamiento de los pacientes hipertensos arteriales para reducir puntos finales duros; sin embargo, ninguno de los estudios discutidos incluye más de 1.000 pacientes en cada uno de los puntos finales, lo que podría explicar esta ausencia de diferencias.

Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 510-520

En 1997 el 6° Reporte del Comité Nacional Conjunto de Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial, señaló como drogas de elección inicial para el tratamiento de la hipertensión no complicada a los diuréticos y los betabloqueantes.[1]

Dirección postal: Instituto de Cardiología. Sanatorio Británico. Paraguay 40. 2000 Rosario. Pcia. de Santa Fe. Argentina.

En 1999 se publicaron las Recomendaciones FAC '99 en Prevención Cardiovascular, en las cuales un grupo de expertos reunidos por el Comité de Epidemiología y Prevención de la Federación Argentina de Cardiología concluyó que las drogas de primera elección en la hipertensión no complicada siguen siendo los diuréticos y los betabloqueantes.[2] Estos mismos criterios fueron tomados oportunamente por otras sociedades científicas del mundo.[3] Sin embargo, el Subcomité de Guías de 1999 de la

Organización Mundial de la Salud/Sociedad Internacional de Hipertensión Arterial para el Tratamiento de la Hipertensión no estuvo de acuerdo con las anteriores recomendaciones, sugiriendo que diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima conversora, bloqueantes de los canales cálcicos, alfabloqueantes y bloqueadores de los receptores de la angiotensina podrían ser todas drogas de primera elección.[4] Esta diversidad de criterios y opiniones tiene sustento en tres consideraciones básicas. Para el JNC VI, en ausencia de indicaciones específicas, los diuréticos y los betabloqueantes deberían ser elegidos porque numerosos ensayos randomizados controlados han demostrado una reducción en la morbilidad y mortalidad con estos agentes; por otra parte, este grupo acepta indicaciones compulsivas para determinados productos en ciertas condiciones clínicas.[1] En cambio, el criterio imperante en la OMS/Sociedad Internacional de Hipertensión fue que el beneficio del tratamiento antihipertensivo está basado, primariamente, en el descenso de la presión *per se* más que en cualquier otro efecto independiente de una modalidad particular de tratamiento.[5] Simultáneamente otros grupos consideran que algunos mecanismos no relacionados con la presión arterial y su descenso son importantes para determinar los efectos terapéuticos de los antihipertensivos y, por lo tanto, drogas que disminuyan las cifras de tensión arterial en la misma magnitud podrían no tener el mismo impacto en la salud humana.[5] El objetivo de este estudio es comparar la utilidad clínica de las viejas drogas antihipertensivas, considerando entre ellas a los diuréticos y los betabloqueantes, con las denominadas más modernas, como son los inhibidores de la enzima conversora, los bloqueantes de los canales cálcicos y los alfabloqueantes.

METODOLOGIA

Se efectuó un análisis de diversos estudios publicados que comparan la efectividad clínica de las diferentes drogas antihipertensivas. Los criterios utilizados para incluir estos ensayos clínicos controlados fueron: 1) trabajos estrictamente randomizados; 2) criterio de inclusión: tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial de los pacientes; 3) información completa acerca de los puntos finales a analizar; 4) seguimiento mayor de 2 años; 5) los estudios debían comparar diuréticos y/o betabloqueantes (tratamiento convencional) con inhibidores de la enzima conversora y/o bloqueantes de los canales de calcio y/o alfabloqueantes y/o bloqueantes de los receptores de angiotensina (tratamiento investigación); 6) evaluación de los resultados según el criterio de tratamiento asignado (intención de tratamiento). En todos los estudios se consideraron los criterios de inclusión y exclusión, los tipos de pacientes y de tratamiento, las características que hacen válida la información obtenida sólo para un universo de pacientes con los mismos atributos. Los puntos finales analizados fueron: 1) mortalidad total; 2) insuficiencia cardíaca; 3) accidentes cerebrovasculares (fatales y no fatales); 4) infarto agudo de miocardio (fatal y no fatal); 5) mortalidad total en subgrupos de pacientes diabéticos. Desde el punto de vista estadístico se utilizó el método estándar básico de combinación de información en las tablas "2 por 2" (ejemplo: tratados/control - vivos/fallecidos), revisado por Mantel y Haenszel en forma general, y en el contexto de los ensayos clínicos controlados por Yusuf y colaboradores.[6-8] El mismo permite comparar los pacientes con sus controles, evitando la confrontación directa entre los diferentes estudios. De este modo se pueden analizar y combinar los resultados de investigaciones previas, aumentando el poder estadístico de las conclusiones.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestra la estructura de los ocho ensayos analizados[9-16]. Se consideran el diseño, la tensión arterial utilizada como criterio de inclusión, los intervalos etáreos, el sexo de los pacientes, el tamaño del estudio, los tratamientos comparados, el tiempo de seguimiento y la necesidad de presentar un perfil de riesgo específico para ser randomizado. En total fueron incluidos cerca de 58.000 pacientes, con un seguimiento que oscila entre los 2 y los 8,4 años. Cinco de los estudios, que en total consideran 24.000 pacientes, comparan diuréticos tiazídicos y/o betabloqueantes con bloqueantes de los canales cálcicos. Tres estudios comparan diuréticos tiazídicos y/o betabloqueantes con inhibidores de la enzima conversora e incluyeron, en total, más de 16.000 pacientes. Finalmente, un estudio que randomizó cerca de 25.000 pacientes compara un alfabloqueante con un diurético.

En la Tabla 2 se observan los valores tensionales al inicio de los estudios y durante el seguimiento, así como el descenso porcentual de las cifras. Se observa que el estudio CAPP randomizó pacientes con presiones mayores en el grupo captopril que en el grupo atenolol/tiazida, en promedio 2 mmHg para la diastólica y 3 mmHg para la sistólica, aproximadamente. Por otra parte, en dos estudios (NORDIL y ALLHAT) ambas ramas de tratamiento no mostraron la misma efectividad para descender las cifras tensionales sistólicas; en el primero de los mencionados, el descenso de la presión sistólica fue del 24,3% con diuréticos y del 21,3% con Diltiazem. En el estudio ALLHAT la presión sistólica disminuyó un 10% con clortalidona y un 8% con

TABLA 1
CARACTERISTICAS BASALES DE LOS ESTUDIOS ANALIZADOS

Estudio	*Diseño*	*Tensión arterial*	*Edad*	*Sexo*	*Tamaño*	*Tratamiento*	*Seguimiento*	*Perfil riesgo*
INSIGHT[9]	Prospectivo doble ciego randomizado	TAS ≥ 150 mmHg y TAD ≥ 95 mmHg TAS ≥ 160 mmHg	55-80	Ambos	6.575 pac.	Nifedipina *vs* Tiazida + Amiloride	5 años	1 factor de riesgo adicional
NORDIL[10]	Prospectivo abierto randomizado	TAD ≥ 100 mmHg	50-74	Ambos	6.821 pac.	Diltiazem *vs* tiazida o betabloqueante	4,5 años	
CAPP[11]	Prospectivo abierto randomizado	TAD ≥ 100 mmHg	25-66	Ambos	10.985 pac.	Captopril *vs* Tiazida o betabloqueante	6,1 años	
ALLHAT[12]	Prospectivo doble ciego randomizado	TA ≥ 140-90 mmHg o paciente en tratamiento	≥ 55	Ambos	24.335 pac.	Doxazosin *vs* Clortalidona	3,3 años	1 factor de riesgo adicional
STOP-2[13]	Prospectivo abierto randomizado	TAS ≥ 180 mmHg TAD ≥ 105 mmHg	70-84	Ambos	6.614 pac.	IECA *vs* Dihidropiridinas *vs* Tiazida o B.bloqueante	4 años	
UKPDS[14]	Prospectivo controlado randomizado	TAS ≥ 160 mmHg o TAD ≥ 90 mmHg sin trat. TAS ≥ 150 mmHg TAD ≥ 85 mmHg con trat.	25-65	Ambos	758 pac.	Captopril *vs* Atenolol	8,4 años	Diabetes tipo 2
VHAS[15]	Prospectivo doble ciego/ abierto randomizado	TAS ≥ 160 mmHg y TAD ≥ 95 mmHg	40-65	Ambos	1.414 pac.	Verapamilo *vs* Clortalidona	2 años	
MIDAS[16]	Prospectivo doble ciego randomizado	TAD 90 mmHg a 115 mmHg	≥ 40	Ambos	883 pac.	Isradipina *vs* Hidroclorotiazida	3 años	Espesor íntima - media carotídea > 1,3 mm

doxazosina. Estos resultados podrían indicar que las dosis utilizadas para tratar a los pacientes no fueron equipotentes, ya que si bien el estudio NORDIL era de diseño abierto, el estudio ALLHAT fue doble ciego y, por lo tanto, no se justificaría el sesgo mencionado.

En cuatro estudios (NORDIL, STOP-2, UKPDS y VHAS) el promedio de tensión arterial sistólica alcanzado durante el seguimiento en la población en estudio no alcanzó los valores considerados normales (menores de 140 mmHg) y esto se verificó tanto para los tratamientos en investigación cuanto para los convencionales.

Los resultados en cuanto a mortalidad total se pueden ver en la Tabla 3. Obsérvese que en la comparación entre el tratamiento convencional y el tratamiento con bloqueantes de los canales cálcicos hubo 1,37 menos muertes de lo esperado en el primero, y 1,37 más muertes de lo esperado en el segundo; esto indica que el tratamiento convencional previene casi 3 muertes más que el tratamiento en investigación, por cada 24.000 pacientes tratados, resultado que no alcanza significación estadística, con un riesgo relativo de 1 y un intervalo de confianza del 95%, que incluye el rango de valores de 0,90 a 1,11. En cuanto a la confrontación entre el tratamiento convencional y los inhibidores de la enzima conversora, se observan 7,5 muertes menos de lo esperado para el primero y 7,5 muertes más de lo esperado para el segundo; es decir que el tratamiento convencional evita cada 16.000 pacientes tratados, 15 muertes más que el tratamiento en investigación, resultado que tampoco alcanza significación estadística, con un riesgo relativo de 1,03 y un intervalo de confianza del 95% entre 0,92 y 1,16. Finalmente, en la comparación entre tratamiento convencional y alfabloqueantes, el primero evita 5,5 muertes más de lo esperado y los segundos evidencian 5,5 muertes más de lo esperado, por lo cual el tratamiento convencional ofrece 11 muertes menos que el tratamiento en investigación sobre 24.000 pacientes en tratamiento, resultado que no alcanza significación estadística, con un riesgo relativo de 1,02 y un intervalo de confianza entre 0,91 y 1,14.

En la Tabla 4 se exponen los resultados corres-

TABLA 2
VALORES DE TENSION ARTERIAL BASALES Y FINALES

Estudio	*Tratamiento convencional*			*Tratamiento investigación*		
	TAS basal	*TAS final*	*Diferencia*	*TAS basal*	*TAS final*	*Diferencia*
NORDIL[10]	173,4 mmHg	149,1 mmHg	-24,3%	173,5 mmHg	152,2 mmHg	-21,3%
CAPP[11]	159,6 mmHg			161,8 mmHg		
INSIGHT[9]	173 mmHg	138 mmHg	-35%	173 mmHg	138 mmHg	-35%
ALLHAT[12]	145 mmHg	135 mmHg	-10%	145 mmHg	137 mmHg	-8%
STOP-2 IECA[13]	194 mmHg	158 mmHg	-36%	194 mmHg	159 mmHg	-35%
STOP-2 DHP[13]	194 mmHg	158 mmHg	-36%	194 mmHg	159 mmHg	-35%
UKPDS[14]	159 mmHg	143 mmHg	-16%	159 mmHg	144 mmHg	-15%
VHAS[15]	168,8 mmHg	140,2 mmHg	-17%	169,1 mmHg	141,5 mmHg	-16%
MIDAS[16]	148,9 mmHg	129,4 mmHg	-13,1%	150,6 mmHg	134,6 mmHg	-10,6%

Estudio	*Tratamiento convencional*			*Tratamiento investigación*		
	TAD basal	*TAD final*	*Diferencia*	*TAD basal*	*TAD final*	*Diferencia*
NORDIL[10]	105,7 mmHg	87,4 mmHg	-18,3%	105,8 mmHg	87,6 mmHg	-18,2%
CAPP[11]	98,1 mmHg			99,8 mmHg		
INSIGHT[9]	99 mmHg	82 mmHg	-17%	99 mmHg	82 mmHg	-17%
ALLHAT[12]	83 mmHg	76 mmHg	-7%	83 mmHg	76 mmHg	-7%
STOP-2 IECA[13]	98 mmHg	81 mmHg	-17%	98 mmHg	81 mmHg	-17%
STOP-2 DHP[13]	98 mmHg	81 mmHg	-17%	98 mmHg	80 mmHg	-18%
UKPDS[14]	93 mmHg	81 mmHg	-12%	94 mmHg	83 mmHg	-11%
VHAS[15]	102,3 mmHg	85,7 mmHg	-16,2%	102,2 mmHg	85,2 mmHg	-16,6%
MIDAS[16]	96,2 mmHg	83,2 mmHg	-13,5%	96,7 mmHg	83,7 mmHg	13,4%

pondientes a la insuficiencia cardíaca. En primer lugar se presentan los resultados de la comparación entre el tratamiento convencional y los bloqueantes de los canales de calcio. Se pueden observar casi 22 episodios menos de lo esperado con los primeros y aproximadamente 22 en exceso entre los segundos, lo cual indica que el tratamiento convencional evita 44 episodios más de insuficiencia cardíaca que el tratamiento en investigación, sobre cerca de 24.000 pacientes considerados, hecho que no alcanza significación estadística, con una tendencia en el riesgo relativo de 1,17 y un intervalo de confianza de 0,98 a 1,39. Posteriormente se comparan los resultados entre el tratamiento convencional y los inhibidores de la enzima conversora, objetivándose que estos últimos evitan 8 eventos

TABLA 3
RESULTADOS EN LA MORTALIDAD TOTAL

Estudio	*Tratamiento convencional*	*Tratamiento experimental*	*O-E*	*Variancia*	*Riesgo relativo IC 95%*
Estudios con bloqueantes de los canales de calcio					
NORDIL[10]	228/5.471	231/5.410	2,8	109,9	1,02 (0,85-1,24)
INSIGHT[9]	152/3.164	153/3.157	0,67	72,6	1,01 (0,80-1,27)
STOP-2[13]	369/2.213	362/2.196	-2,09	152,5	0,99 (0,84-1,16)
VHAS[15]	4 /707	5/707	0,5	2,24	1,25 (0,34-4,64)
MIDAS[16]	9/441	8/442	-0,51	4,17	0,89 (0,34-2,31)
Total subgrupo	762/11.996	759/11.912	1,37	341,4	1 (0,90-1,11)
Estudios con inhibidores de la enzima conversora					
CAPP[11]	190/5.493	184/5.492	-2,98	90,3	0,97 (0,79-1,19)
STOP-2[13]	369/2.213	380/2.205	6,18	155,5	1,04 (0,89-1,22)
UKPDS[14]	59/358	75/400	4,29	27,5	1,17 (0,80-1,70)
Total subgrupo	618/8.064	639/8.097	7,49	273,3	1,03 (0,92-1,16)
Estudios con alfabloqueantes					
ALLHAT[12]	851/15.268	514/9.067	5,41	301,2	1,02 (0,91-1,14)
Total general	2.028/28.687	1.715/22.436	11,08	663,7	1,08 (1,02-1,16)

TABLA 4

RESULTADOS EN INSUFICIENCIA CARDIACA

Estudio	*Tratamiento convencional*	*Tratamiento experimental*	*O-E*	*Variancia*	*Riesgo relativo IC 95%*
Estudios con bloqueantes de los canales de calcio					
NORDIL[10]	53/5.471	67/5.410	7,34	29,7	1,28 (0,89-1,84)
INSIGHT[9]	12/3.164	26/3.157	7,02	9,44	2,10 (1,11-3,98)
STOP-2[15]	177/2.213	186/2.196	5,2	83,3	1,06 (0,86-1,32)
VHAS[15]	0/707	2/707	1	0,50	7,40 (0,46-118,4)
MIDAS[16]	0/441	2/442	1	0,50	7,39 (0,46-118,3)
Total subgrupo	242/11.996	280/11.912	21,56	123,44	1,17 (0,98-1,39)
Estudios con inhibidores de la enzima conversora					
CAPP[11]	66/5.493	75/5.492	4,50	34,8	1,14 (0,82-1,59)
STOP-2[15]	177/2.213	149/2.205	-13,7	75,5	0,83 (0,67-1,05)
UKPDS[14]	9/358	12/400	0,92	5,10	1,20 (0,50-2,85)
Total subgrupo	252/8.069	236/8.097	-8,28	115,4	0,93 (0,78-1,12)
Estudios con alfabloqueantes					
ALLHAT[12]	420/15.268	491/9.067	151,6	205	2,10 (1,83-2,40)
Total general	914/34.185	1.003/27.927	162,88	442,84	1,36 (1,24-1,49)

más de lo esperado mientras que los primeros disminuyen 8 eventos menos de lo esperado y, por lo tanto, el tratamiento en investigación elimina 16 episodios más que el convencional entre 16.000 pacientes tratados, situación que tampoco alcanza significación estadística, con un riesgo relativo de 0,93 y un intervalo de confianza del 95% entre 0,78 y 1,12. Finalmente se comparan los resultados obtenidos en la confrontación entre el tratamiento convencional y los alfabloqueantes; se observan 152 episodios menos de insuficiencia cardíaca que lo esperado en el tratamiento convencional y 152 más de lo esperado en el tratamiento en investigación, resultado que sí alcanza significación estadística, con un riesgo relativo de 2,10 y un intervalo de confianza del 95% de 1,83 a 2,40.

En la Tabla 5 se presentan los resultados sobre accidentes cerebrovasculares. Los bloqueantes de los canales del calcio presentaron 33 eventos menos de lo esperado y el tratamiento convencional 33 más de lo esperado, vale decir que con el tratamiento en investigación se evitan 66 accidentes cerebrovasculares por cada 24.000 pacientes hipertensos tratados, situación que se encuentra en el límite de la significación estadística, con un riesgo relativo de 0,81 y un intervalo de confianza que oscila entre 0,76 y 0,99. Los inhibidores de la enzima conversora evidenciaron algo más de 12 acciden-

TABLA 5

RESULTADOS EN ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

Estudio	*Tratamiento convencional*	*Tratamiento experimental*	*O-E*	*Variancia*	*Riesgo relativo IC 95%*
Estudios con bloqueantes de los canales de calcio					
NORDIL[10]	196/5.471	159/5.410	-17,5	85,9	0,82 (0,66-1,01)
INSIGHT[9]	74/3.164	67/3.157	-3,42	34,5	0,91 (0,65-1,26)
STOP-2[15]	237/2.213	207/2.196	-14,1	99,8	0,87 (0,71-1,06)
VHAS[15]	4/707	5/707	0,5	2,24	1,28 (0,34-4,64)
MIDAS[16]	3/441	6/442	1,50	2,23	1,96 (0,53-7,27)
Total subgrupo	514/11.996	446/11.912	-33,2	224,7	0,87 (0,76-0,99)
Estudios con inhibidores de la enzima conversora					
CAPP[11]	149/5.493	193/5.492	22,02	82,9	1,30 (1,05-1,62)
STOP-2[15]	237/2.213	215/2.205	-10,6	101,5	0,90 (0,74-1,09)
UKPDS[14]	17/358	21/400	0,95	9,01	1,11 (0,58-2,13)
Total subgrupo	403/8.069	429/8.097	12,37	193,41	1,06 (0,93-1,22)
Estudios con alfabloqueantes					
ALLHAT[12]	351/15.268	244/9.067	22,3	135,7	1,18 (1-1,40)
Total general	1.261/34.185	1.106/27.927	-0,53	549,31	1,08 (0,99-1,17)

TABLA 6
RESULTADOS EN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Estudio	*Tratamiento convencional*	*Tratamiento experimental*	*O-E*	*Variancia*	*Riesgo relativo IC 95%*
Estudios con bloqueantes de los canales de calcio					
NORDIL[10]	157/5.471	183/5.410	14	82,4	1,19 (0,96-1,47)
INSIGHT[9]	61/3.164	77/3.157	8,08	33,8	1,27 (0,91-1,78)
STOP-2[15]	154/2.213	179/2.196	13,14	77	1,19 (0,95-1,48)
VHAS[15]	9/707	8/707	-0,5	4,20	0,89 (0,34-2,31)
MIDAS[16]	5/441	6/442	0,49	2,72	1,20 (0,37-3,94)
Total subgrupo	386/11.996	455/11.912	35,21	200,1	1,19 (1,04-1,37)
Estudios con inhibidores de la enzima conversora					
CAPP[11]	165/5.493	164/5.492	0,52	79,3	1,01 (0,81-1,25)
STOP-2[15]	154/2.213	139/2.205	-7,23	68,4	0,90 (0,71-1,14)
UKPDS[14]	46/358	61/400	4,54	22,9	1,22 (0,81-1,84)
Total subgrupo	365/8.064	364/8.097	-2,22	171,1	1 (0,86-1,16)
Total grupo	755/18.912	803/18.860	33	364,3	1,10 (0,99-1,22)

tes cerebrovasculares más que lo esperado y el tratamiento convencional aproximadamente 12 accidentes menos, por lo cual este último podría evitar casi 25 accidentes cerebrovasculares más que el tratamiento en investigación, sobre 16.000 pacientes; sin embargo esta diferencia no alcanzó significación estadística, con un riesgo relativo de 1,06 y un intervalo de confianza del 95% que se encuentra en un rango entre 0,93 y 1,22. En el único estudio que analiza los alfabloqueantes se puede observar con ellos alrededor de 22 eventos más de lo esperado y con el tratamiento convencional 22 menos, por lo cual el tratamiento convencional evitaría 44 accidentes cerebrovasculares más que el tratamiento en investigación, resultado que se encuentra en el límite de la significación estadística, con un riesgo relativo de 1,18 y un intervalo de confianza entre 1 y 1,40.

Los resultados en el infarto agudo de miocardio se exponen en la Tabla 6. En primer lugar se compara el tratamiento convencional con los bloqueantes de los canales del calcio. Los primeros permitieron objetivar 35 eventos menos que lo esperado, y los segundos 35 más que lo esperado, por lo cual el tratamiento convencional evitaría 70 infartos de miocardio más que el tratamiento en investigación, sobre 24.000 pacientes, resultado que alcanza significación estadística, con un riesgo relativo de 1,19 y un intervalo de confianza del 95% con valores entre 1,04 y 1,37. Luego se analizan los resultados obtenidos con tratamiento convencional y con inhibidores de la enzima conversora; con estos últimos se observan 2 infartos de miocardio menos de lo esperado y con tratamiento convencional 2 más que los esperados, es decir que el tratamiento en investigación reduce 4 eventos más que el convencional, sobre algo más de 16.000 pacientes, resultado que no alcanza significación estadística, con un riesgo

TABLA 7
RESULTADOS DE MORTALIDAD TOTAL EN PACIENTES DIABETICOS

Estudio	*Tratamiento convencional*	*Tratamiento experimental*	*O-E*	*Variancia*	*Riesgo relativo IC 95%*
Estudios con bloqueantes de los canales de calcio					
NORDIL[10]	26/376	28/351	1,93	12,5	1,16 (0,67-2,03)
INSIGHT[9]	39/653	44/649	2,63	19,4	1,15 (0,73-1,79)
STOP-2[15]	67/253	50/251	-5,84	22,18	0,76 (0,51-1,17)
Total subgrupo	132/1.282	122/1.251	-1,28	54,08	0,96 (0,74-1,24)
Estudios con inhibidores de la enzima conversora					
CAPP[11]	27/263	17/309	-6,77	10,11	0,51 (0,28-0,95)
STOP-2[15]	67/253	56/235	-3,23	23	0,87 (0,58-1,31)
UKPDS[14]	59/358	75/400	4,29	27,5	1,17 (0,80-1,70)
Total subgrupo	153/873	148/944	-5,71	60,61	0,88 (0,68-1,12)
Total general	285/2.155	270/2.175	-6,99	114,69	0,93 (0,78-1,11)

relativo de 1 y un intervalo de confianza del 95% entre 0,86 y 1,16.

Finalmente, en la Tabla 7 se analizan los resultados sobre la mortalidad total de los pacientes incluidos en los estudios que tenían diagnóstico previo de diabetes mellitus asociada con hipertensión arterial. Se puede observar que, sobre 2.400 pacientes tratados, los bloqueantes de los canales de calcio evitaron 2,5 muertes más que el tratamiento convencional y sobre aproximadamente 1.700 pacientes los inhibidores de la enzima convertidora evitaron 14 eventos más que el tratamiento convencional, aunque en ninguno de los dos casos se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas.

DISCUSION

Durante la década de los '80 quedó claramente establecida la necesidad de tratar a los pacientes hipertensos arteriales y los beneficios que los diuréticos y los betabloqueantes traían aparejados en términos de reducción de la morbimortalidad[17]. Sin embargo, a fines de esa década y principios de los noventa irrumpieron en el horizonte terapéutico nuevas familias de fármacos, entre ellas los bloqueantes de los canales del calcio, los alfabloqueantes, los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina y, más recientemente, los bloqueadores de los receptores AT1 de la angiotensina. Si bien estas drogas habían demostrado sus efectos beneficiosos en puntos finales subrrogantes, como el descenso de las cifras de tensión arterial, la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda o la nefroprotección objetivada por la disminución de la microalbuminuria, su utilidad clínica en los eventos duros no había sido reconocida.[18,19] El final de la década de los '90 fue prolífico en resultados de ensayos clínicos controlados de grandes dimensiones y de calidad metodológica que comparaban el tratamiento convencional con diuréticos y betabloqueantes con los nuevos fármacos. Sin embargo, a pesar de esta sólida información, continúan las disputas en cuanto al papel de las diferentes drogas en el tratamiento de la hipertensión arterial.[20,21]

En el presente metaanálisis se observa que el tratamiento con diuréticos y/o betabloqueantes salva: 1 vida más que los bloqueantes de los canales de calcio por cada 8.726 pacientes tratados; 1 vida más que los inhibidores de la enzima conversora por cada 1.079 pacientes en tratamiento; 1 vida más que los alfabloqueantes por cada 2.249 pacientes que los recibieron. Ninguno de estos valores alcanzó relevancia desde el punto de vista estadístico y es probable que tampoco la tenga desde el punto de vista clínico. En el subgrupo de pacientes hipertensos con diabetes mellitus asociada, los bloqueantes de los canales del calcio salvaron 1 vida más que el tratamiento convencional cada 982 pacientes tratados, en tanto que los inhibidores de la enzima conversora evitaron 1 muerte más que los diuréticos y betabloqueantes por cada 159 pacientes asistidos; estos resultados tampoco alcanzaron significación estadística. Por lo expuesto, y hasta tanto los resultados de estudios en curso lo desmientan, la información con la que contamos en la actualidad permite suponer que los distintos fármacos que se utilizan para el tratamiento de la hipertensión arterial presentan similar eficacia para reducir la mortalidad total.

Los resultados en otros puntos duros han sido más contradictorios y, en muchos casos, en direcciones opuestas. En relación con la insuficiencia cardíaca pudo objetivarse que los bloqueantes de los canales de calcio evidencian un 17% más de eventos que el tratamiento convencional, mientras que los pacientes tratados con inhibidores de la enzima conversora presentaron un 7% menos de episodios de insuficiencia cardíaca; sin embargo estos resultados no alcanzaron significación estadística. En cambio los pacientes asistidos con alfabloqueantes tuvieron más del doble de eventos que aquellos tratados con terapia convencional y este resultado sí alcanzó significación estadística. Se podría especular que el menor descenso de la tensión arterial sistólica en el grupo doxazosina explicaría estos resultados y que las dosis utilizadas no fueron equipotentes; sin embargo, el estudio NORDIL mostró la misma falta de equivalencia entre el efecto antihipertensivo del diltiazem y el de las tiazidas y betabloqueantes, y si bien hubo una tendencia a favor de estos últimos, la misma fue de mucho menor magnitud y no alcanzó significación estadística. En este contexto se debe destacar la fuerte correlación existente entre la mortalidad por insuficiencia cardíaca y la activación del sistema nervioso simpático; ha quedado demostrado claramente que concentraciones plasmáticas elevadas de noradrenalina implican mayor riesgo de padecer un episodio.[22] La inhibición exclusiva betaadrenérgica disminuye la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica e inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona pero, por predominio alfaadrenérgico, produciría vasoconstricción y empeoramiento de las alteraciones metabólica asociadas. Por otra parte, el bloqueo alfaadrenérgico, si bien produce vasodilatación y mejoramiento de las alteraciones metabólicas, aumentaría la frecuencia cardíaca, la contractilidad y activaría el sistema renina-angiotensina-aldosterona.[23] Es posible que estos efectos hemodinámicos y neuroendocrinos del bloqueo alfa sean predominantes y expliquen esta mayor incidencia de insuficiencia cardíaca.

En relación con los accidentes cerebrovascula-

res, los bloqueantes de los canales de calcio demostraron que reducen en un 13% más que los diuréticos y betabloqueantes la incidencia de eventos, es decir que evitan 1 accidente más cada 360 pacientes tratados, y este resultado alcanzó significación estadística, aunque limítrofe. El análisis de los resultados de los estudios en los que se comparan inhibidores de la enzima conversora y tratamiento convencional no mostró diferencias significativas, mientras que en la confrontación alfabloqueadores *versus* diuréticos y/o betabloqueantes se detectó un exceso del 18% con los primeros, resultado que fue marginalmente significativo y que implica 1 accidente cerebrovascular en exceso por cada 546 pacientes tratados. Por otra parte, los bloqueantes de los canales de calcio mostraron un 19% más de infarto de miocardio que los diuréticos/betabloqueantes, lo que representa 1 evento más cada 342 pacientes en tratamiento, hecho que se ubica en el límite de la significación estadística. Los inhibidores de la enzima conversora no marcaron diferencias con respecto al tratamiento convencional.

De la descripción precedente se puede concluir que, a pesar de la prolijidad metodológica de los estudios analizados, la gran cantidad de pacientes randomizados y el elevado número de eventos, la gran mayoría de los resultados no son concluyentes: muchos carecen de significación estadística, otros son marginalmente significativos y sólo uno de ellos alcanzó significación estadística y clínica (exceso de insuficiencia cardíaca con tratamiento con alfabloqueantes). Sin embargo esto podría tratarse de un error estadístico de tipo 2 ya que es posible que ninguno de los estudios tuviera en realidad el tamaño muestral y el número de eventos necesarios para demostrar las hipótesis en estudio, y quizás en este caso siquiera un metaanálisis, con los conocimientos actuales, sea suficiente para aclarar este tema. Diferencias del 10% al 15% entre drogas son de relevancia clínica en salud pública; para poder demostrar este beneficio clínico serían necesarios estudios en los que se presentaran más de 1.000 eventos en cada punto final a analizar[24,25]. Sólo el estudio ALLHAT, con 1.365 pacientes fallecidos, alcanza el número suficiente de eventos para discutir mortalidad total con poder estadístico adecuado; ningún otro ensayo, en cualquiera de los puntos finales evaluados, llega a estos valores. Más aún, sólo el metaanálisis del punto final mortalidad total, con 1.521 eventos en la comparación con bloqueantes de los canales del calcio y 1.257 muertes en el análisis de los inhibidores de la enzima conversora alcanza este número necesario; por otra parte, los trabajos que comparan a los bloqueantes de los canales de calcio, con 960 accidentes cerebrovasculares se acercaron al poder estadístico requerido para establecer conclusiones certeras.

Recién en el año 1997, con la publicación del estudio SIST-EUR que fue el primer estudio randomizado, controlado y de grandes dimensiones que comparó los bloqueantes de los canales del calcio con placebo en el tratamiento de la hipertensión sistólica aislada, se reconoció el beneficio en términos de prevención de eventos con estas drogas, ya que, aunque previamente habían sido publicados los estudios STONE y SYST-CHINA, diversos cuestionamientos metodológicos redujeron la validez estadística de esos ensayos[26-28]. Por ello resulta notorio que entre los años 1995 y 1997 algunos grupos de colegas prestigiosos, liderados por M. Pahor, B. M. Psaty y C. D. Furberg, alertaran acerca del uso de bloqueantes de los canales de calcio en el tratamiento de la hipertensión arterial alegando que estas drogas, fundamentalmente las de rápida acción, incrementarían el riesgo de cáncer, hemorragias gastrointestinales e infarto de miocardio, entre otros, basándose sólo en estudios prospectivos de cohortes, estudios casos-control o metaanálisis en los que se combinaron ensayos clínicos controlados con estudios descriptivos.[29-32]

Recientemente estos autores publicaron un nuevo metaanálisis cuyo objetivo fue determinar si los bloqueantes cálcicos de duración intermedia o prolongada son iguales, superiores o inferiores a cualquier otro tratamiento de la hipertensión arterial para reducir la frecuencia de las complicaciones cardiovasculares, basándose en la hipótesis de que comparados con otras drogas el uso de calcio antagonistas como primera elección se asociaba con más alto riesgo de eventos cardiovasculares.[33] Sin embargo estos autores, en su metaanálisis de 1997, asumían la ausencia hasta ese momento de evidencias suficientes acerca del rol de los bloqueantes de los canales de calcio e inhibidores de la enzima conversora en el tratamiento de la hipertensión arterial y consideraban que eran necesarios nuevos ensayos clínicos para aclarar estos temas. Entre 1999 y 2000 se publicaron los estudios que estos investigadores reclamaban, los cuales contienen un número importante de pacientes y de eventos, pero aún con estas características, como hemos visto, los resultados no son concluyentes por lo cual resulta difícil comprender que se asuma la hipótesis enunciada y se comparen, en un mismo plano, diuréticos, betabloqueantes e inhibidores de la enzima conversora con los bloqueantes de los canales de calcio; lo apropiado hubiera sido comparar todas las familias de drogas en un mismo plano para dilucidar la cuestión evitando sesgos potenciales establecidos *a priori*. Por otra parte, este metaanálisis incluyó al estudio CASTEL, que no reúne las características de un ensayo clínico controlado, y al estu-

dio NIC-EH, que no informa sus resultados con el criterio de intención de tratamiento. Además, para estimar la cantidad de casos con el punto final eventos cardiovasculares mayores combinados simplemente efectuaron la suma de cada uno de los puntos finales presentados, con lo cual seguramente han sobreestimado el número de sujetos con eventos cardiovasculares, ya que es posible que el paciente individual hubiera tenido más de un accidente cardiovascular.[34,35] También hacia fines de 2000 se publicó el primer informe de los Investigadores en Colaboración para el Tratamiento de Descenso de la Presión Arterial, uno de cuyos objetivos fue evaluar los resultados de estudios en los que se compararan regímenes basados en diferentes clases de drogas.[36] Este metaanálisis no incluyó solamente estudios en los cuales los pacientes fueron randomizados para el tratamiento de su hipertensión arterial sino que también podía haber sido indicado por diabetes mellitus, enfermedad coronaria o cerebrovascular, entre otras. Por otra parte no analiza los resultados del estudio ALLHAT cuya información no deja de ser valiosa para el profesional interesado en la temática aunque es el único que compara alfabloqueantes con tratamiento convencional excluyendo, por lo tanto, la necesidad de analizar a esta familia de drogas en un metaanálisis. Se debe destacar que esta publicación incluyó al estudio NIC-EH.

CONSIDERACIONES FINALES

Al comienzo de un nuevo milenio han sido ocho los trabajos publicados comparando las diferentes familias de drogas antihipertensivas como alternativas terapéuticas de primera elección en el tratamiento de la hipertensión arterial. En conjunto incluyeron aproximadamente 58.000 pacientes de los cuales fallecieron alrededor de 2.700, 1.900 presentaron insuficiencia cardíaca, casi 2.400 padecieron un accidente cerebrovascular y 1.500 evidenciaron un infarto de miocardio en un período de seguimiento que osciló entre 2 y 8,4 años.

Ninguno de estos estudios reúne 1.000 eventos en cada uno de los puntos finales analizados, lo cual podría explicar la ausencia de diferencias estadística y clínicamente significativas entre los distintos tipos de drogas, por lo cual aún existiría la posibilidad de que éstas fueran reales pero no hubieran sido detectadas por los ensayos clínicos publicados. Sólo un dato parece ser concreto: el incremento de la incidencia de insuficiencia cardíaca con los alfabloqueantes en relación con el tratamiento convencional con diuréticos o betabloqueantes. Los estudios en curso (CONVINCE, LIFE, ASCOT y ALLHAT, entre otros) probablemente tampoco presenten una cantidad concluyente de pacientes con eventos, por lo cual sólo incrementarán el volumen de información existente.[37,38] Los metaanálisis, con todas sus limitaciones que nunca superarán a un ensayo clínico controlado de diseño y dimensiones apropiadas, serán la única alternativa para que, al reunir la información de cada uno de estos estudios, evitando sesgos y valorando apropiadamente los datos que se brinden, se puedan establecer conclusiones de relevancia, en términos de salud pública. En el transcurrir de este tiempo el médico que atiende pacientes deberá valorar, con los conocimientos con que cuenta, el perfil clínico del paciente, las características farmacodinámicas y los potenciales efectos adversos de las drogas a elegir y la relación costo-beneficio en términos de la reducción de la morbimortalidad mediante el descenso de la presión arterial con la terapéutica antihipertensiva que considere apropiada.

SUMMARY

THE TREATMENT OF HYPERTENSION

During the decade of 1980 it was clearly demonstrated that patients with arterial hypertension should be treated with diuretics and beta blockers. At the latest eighties and the beginning of the nineties new drugs families like calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme or alfa blockers were included as a potential therapeutic, but the majority of controlled clinical trials that analyzed this drugs related to hard end points were not published until the years 1999 and 2000.

Clinical efficacy of the old antihypertensive drugs, considering diuretics and beta blockers, and the modern ones, considering angiotensin converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers and alfa blockers were compared in this meta-analysis. Eight randomized clinical trials were considered which included 58,000 patients, of whom 2,700 died, 1,900 presented cardiac heart failure, 2,400 had a stroke and 1,500 had evidence of myocardial infarction during a follow-up between 2 and 8.4 years. Statistical analysis was done with the Maentel and Haensel method.

Total mortality comparison between conventional treatment vs. calcium channel blockers showed a relative risk of 1 with a 95% confidence interval from 0.90 to 1.11; vs. angiotensin converting enzyme inhibitors the relative risk was 1.03 with a 95% confidence interval between 0.92 and 1.16; and vs. alfa blockers the relative risk was 1.02 with a confidence interval of 95% from 0.91 to 1.14. Borderline statistical differences were detected in relation to stroke between conventional treatment vs. channel blockers that favoured this drugs with a relative risk of 0.87 and a 95% confidence interval from 0.76 to 0.99; and

in relation to myocardial infarction that favoured conventional treatment vs. calcium channel blockers with a relative risk of 1.19 and a confidence interval of 95% from 1.01 to 1.37. On the other side, great statistical differences were founded in relation to cardiac heart failure that favoured conventional treatment vs. alfa blockers with a relative risk of 2.10 and a 95% confidence interval between 1.83 to 2.40.

It is concluded that since the date the old and new drugs had demonstrated similar efficacy to treat patients with arterial hypertension in order to reduce hard end points, otherwise anyone of the trials analyzed included at least 1,000 patients with any of the end points, this aspect would explain the non statistical results of this meta-analysis.

Bibliografía

1. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-2446.
2. Waisman J, Carbajal H, Fernández A y col: Hipertensión arterial. Rev Fed Arg Cardiol 1999; 28: 487-494.
3. Ramsay LE, Williams B, Johnston GD y col: British Hypertension Society Guidelines for Hypertension Management 1999: Summary. Br Med J 1999; 319: 630-635.
4. Guidelines Subcommittee. 1999 WHO-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-183.
5. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD y col: The risk of myocardial infarction associates with antihypertensive drug therapies. JAMA 1995; 274: 620-625.
6. Mantel N, Haenszel W: Statistics aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J Natl Cancer Inst 1959; 22: 719.
7. Yusuf S, Peto R, Lewis J y col: Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. Prog Cardiovasc Dis 1985; 27: 335.
8. Yusuf S, Collins R, Peto R y col: Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction and side effects from 33 randomized controlled trials. Eur Heart J 1985; 6: 556.
9. Brown MJ, Palmer CR, Cataigne A y col: Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356: 366-372.
10. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P y col: Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. Lancet 2000; 356: 359-365.
11. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L y col: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomized trial. Lancet 1999; 353: 611-616.
12. The ALLHAT Officers and Coordinators or the ALLHAT Collaborative Research Group: Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs. chlortalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2000; 283: 1967-1975.
13. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T y col: Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity: the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999; 354: 1751-1756.
14. UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular implication in type 2 diabetes: UKPDS 39. Br Med J 1998; 317: 713-720.
15. Agabiti Rosei E, Dal Palú C, Leonetti G y col: Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. J Hypertens 1997; 15: 1337-1344.
16. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA y col: Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. JAMA 1996; 276: 785-791.
17. Piskorz DL, Tommasi AS: Hipertensión arterial leve: un dilema terapéutico. Rev Fed Arg Cardiol 1991; 30: 25-30.
18. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC y col, for the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Single-drug therapy for hypertension in men: a comparison of six antihypertensive agents with placebo. N Engl J Med 1993; 328: 914-921.
19. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM y col, for the Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents. Circulation 1997; 95: 2007-2014.
20. Ad Hoc Subcommittee of the Liaison Committee of the World Health Organization and the International Society of Hypertension: Effects of calcium antagonists on the risks of coronary heart disease, cancer and bleeding. J Hypertens 1997; 15: 105-115.
21. Psaty BM, Furberg CD: Clinical implications of the WHO/ISH statement on calcium antagonist. J Hypertens 1997; 15: 1197-1200.
22. Cohn J, Levine TB, Olivari MT y col: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. N Engl J Med 19484; 311: 819-823.
23. Palatini T, Casiglia E, Julius S y col: High heart rate, a risk factor for cardiovascular death in elderly man. Arch Intern Med 1999; 159: 585-592.
24. Neal B, MacMahon S: An overview of 37 randomised trials of blood pressure lowering agents among 270,000 individuals. Clin Exper Hypertension 1999; 21: 517-529.
25. MacMahon S, Neal B: Differences between blood-pressure-lowering drugs. Lancet 2000; 356: 352-353.
26. Staessen J, Fagard R, Thijs L y col: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1999; 350: 757-864.
27. Gong L, Zhang W, Zhu Y y col: Shangai Trial of Nifedipine in the Elderly (STONE). J Hypertens 1996; 14: 1237-1245.
28. Liu L, Wang J, Gong L y col: Comparison of active treatment and placebo for older Chinese patients with isolated systolic hypertension: Systolic Hypertension in China (Syst-China). J Hypertens 1998; 16: 1823-1829.
29. Pahoar M, Guralnik JM, Corti MC y col: Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons. J Am Geriatr Soc 1995; 43: 1191-1197.
30. Pahor M, Guralnik JM, Ferrucci I y col: Calcium-channel blockade and incidence of cancer in aged populations. Lancet 1996; 348: 493-497.
31. Pahor M, Guralnik JM, Furberg CD y col: Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists in hypertensive persons over 67 years old. Lancet 1996; 347: 1061-1065.
32. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS y col: Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as a first-line agents. A systematic review and meta-analysis. JAMA

1997; 277: 739-745.
33. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH y col: Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomized controlled trials. Lancet 2000; 356: 1949-1954.
34. Casiglia E, Spolaore P, Mazz A y col: Effect of two different therapeutic approaches on total and cardiovascular mortality in a Cardiovascular Study in the Elderly (CASTEL). Jpn Heart J 1994; 35: 589-600.
35. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group: Randomised double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. Hypertension 1999; 34: 1129-1133.
36. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of ace inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Lancet 2000; 355: 1955-1964.
37. Black HR, Elliot WJ, Neaton JD y col: Rationale and design for the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) Trial. Control Clin Trials 1998; 19: 370-390.
38. Davis BR, Cutler JA, Gordon D y col: Rationale and design of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Am J Hypertens 1996; 9: 342-360.

La experiencia nos enseña que no todo lo que es increíble es falso. CARDENAL DE RETZ

Angiotensina, arteriolas y miocardio

DANIEL R. GRANA*, JOSE MILEI†

La remodelación vascular es un proceso activo, generalmente adaptativo, de cambios estructurales que involucran al crecimiento, muerte, proliferación y migración celular y a la producción o degradación de sustancias de la matriz extracelular arterial, lo cual es regulado dinámicamente por la interacción de factores de crecimiento, sustancias vasoactivas y estímulos hemodinámicos. La hipertensión arterial provoca en los vasos de resistencia un engrosamiento de su pared, disminuyendo la luz de los vasos, mientras que en las arterias menores la alteración no involucra al crecimiento vascular ni a la hipertrofia de las células musculares lisas sino que puede deberse al remodelado de las paredes arteriolares. Esta nueva disposición de la estructura arteriolar se denomina "remodelado eutrófico" y es responsable, al menos en la rata hipertensa, de todos los cambios vasculares de la enfermedad. El sistema renina-angiotensina juega un papel fundamental en la HTA y en otras enfermedades cardiovasculares. La angiotensina II es también muy importante en la génesis de la hipertrofia cardíaca y, sintetizada localmente, es un importante modulador de la función y de la estructura tisular.

Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 521-522

La remodelación vascular es un proceso activo, generalmente adaptativo, de cambios estructurales que involucran al crecimiento, muerte, proliferación y migración celular y a la producción o degradación de sustancias de la matriz extracelular arterial, todo lo cual es regulado dinámicamente por la interacción de factores de crecimiento, sustancias vasoactivas y estímulos hemodinámicos.[1]

La hipertensión arterial (HTA) provoca un engrosamiento de la pared de los vasos de resistencia, disminuyendo la luz, en tanto que en las arterias menores la alteración no involucra al crecimiento vascular ni la hipertrofia de las células musculares lisas (CML) sino que puede deberse al remodelado de las paredes arteriolares. Esta nueva disposición de la estructura arteriolar se denomina "remodelado eutrófico" y es responsable, al menos en la rata hipertensa, de todos los cambios vasculares de la enfermedad.[2] La Figura 1 muestra una imagen histológica correspondiente a arteriolas con disminución de la luz, con las paredes engrosadas, con "remodelado eutrófico" por redistribución de células y material intersticial. Además se observa necrosis parcelar de los miocitos con homogeinización citoplasmática y desaparición de núcleos en ratas inyectadas con angiotensina II.

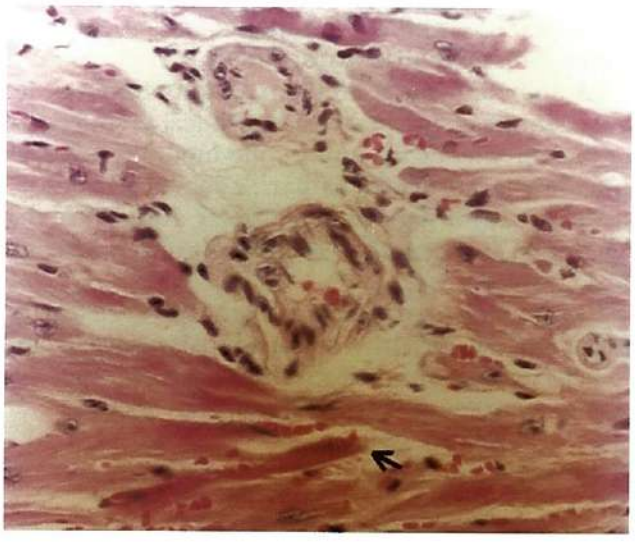


Figura 1. Arteriolas con disminución de la luz, con paredes engrosadas, "remodelado eutrófico" por redistribución de células y material intersticial. Necrosis parcelar de miocitos (flecha) con homogeneización citoplasmática y desaparición de núcleos en ratas inyectadas con angiotensina II. Hematoxilina y eosina x 200.

* Facultad de Medicina, Universidad del Salvador.
† Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires
Dirección postal: José Milei. Tucumán 2163, 4° "B". 1050 Buenos Aires. Argentina.
e-mail: drjosemilei@cardiopsis.com.ar

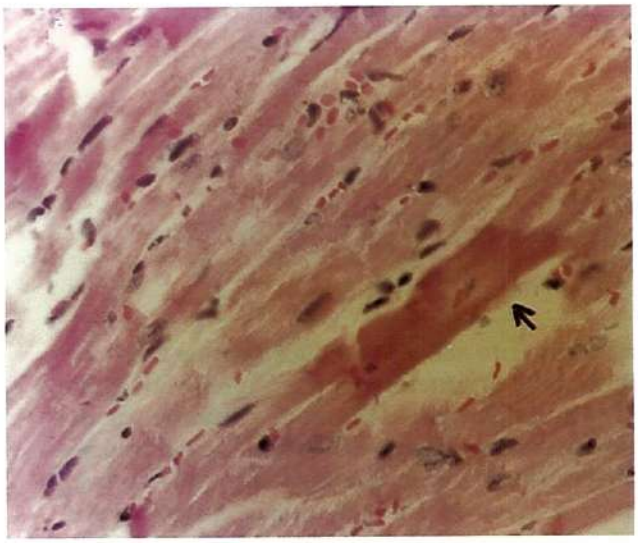


Figura 2. Necrosis miocárdicas focales. Hematoxilina y eosina x 200.

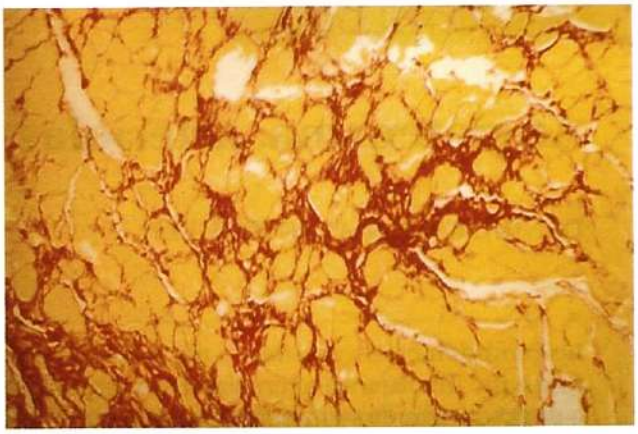


Figura 3. Fibrosis miocárdica, con depósito colágeno evidente (rojo) a nivel intersticial. Picrosirius red x 100.

A partir del trabajo de Goldblatt[3] en 1934 (inducción de hipertensión renovascular) y el de Braun-Menéndez[4] en 1939 (descubrimiento de la angiotensina II) quedó claro que el sistema renina-angiotensina (RAS) juega un papel fundamental en la HTA y en otras enfermedades cardiovasculares[5]. Además del clásico mecanismo vasoconstrictor de la angiotensina, y el de retención de sodio y agua de la aldosterona, la angiotensina II produce hipertensión en ratas cuyos vasos generan gran cantidad de radical superóxido, lo cual se acompaña de una reducción en el ON derivado del endotelio.[5] Este inhibe la adhesión y agregación plaquetarias, disminuye la adhesividad del endotelio, produce vasodilatación e inhibe la proliferación de CML y la producción de matriz extracelular.

La angiotensina II también es muy importante en la génesis de la hipertrofia cardíaca[6] y, sintetizada localmente, es un importante modulador de la función y la estructura tisular[7]. Además provoca la muerte de los cardiomiocitos y una fibrosis reparativa subsecuente, como puede observarse en las Figuras 2 y 3.

La remodelación miocárdica promovida a través del RAS se realiza a través de la fibrosis perivascular de las arterias coronarias intramiocárdicas, que se extiende a través del tejido intersticial vecino.[8]

SUMMARY

ANGIOTENSIN, ARTERIOLES AND MYOCARDIUM

Vascular remodeling is an active, generally adaptative process, involving structural changes consisting of cellular growth, death, proliferation and migration, and arterial extracellular matrix production of degradation, which is dynamically regulated by the interaction of growth factors, vasoactive substances and hemodynamic stimuli. In resistance vessels arterial hypertension causes wall tightening reducing its inner lumen, while in the minor arteries the alteration is not due to vascular growth or smooth muscle cells hypertrophy, but to arterial wall remodeling. This new disposition of the arteriolar structure is called "eutrophic remodeling" which is the cause, at least in hypertensive rats, of all the vascular changes of the disease. The renine-angiotensine system plays a very important role in arterial hypertension and other cardiovascular diseases. Angiotensine II is also very important in the genesis of cardiac hypertrophy and when locally sintetized is an important modulator of the tissular structure and function.

Bibliografía

1. Gibbons GH, Dzau VJ: The emerging concept of vascular remodeling. N Engl J Med 1994; 330: 1431-1438.
2. Sun Y, Weber KT: Cells expressing angiotensin II receptors in fibrous tissue of rat Herat. Cardiovasc Res 1996; 31: 518-525.
3. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF y col: Studies on experimental hypertension. I: the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J Exp Med 1934; 59: 347-379.
4. Braun Menéndez E, Fasciolo JC, Leloir LF y col: La substancia hipertensora de la sangre del riñón isquemiado. Rev Soc Argent Biol 1939; 15: 420-425.
5. Oskarsson HJ, Heistad DD: Oxidative stress produced by angiotensin II. Implications for hypertension and vascular injury. Circulation 1997; 95: 557-559.
6. Nozawa Y, Miyake H, Haruno A y col: Down-regulation of angiotensin II receptors in hypertrophied human myocardium. Clin Exp Pharmacol Physiol 1996; 23: 514-518.
7. Serneri GGN, Boddi M, Coppo M y col: Evidence for the existence of a functional cardiac renin-angiotensin system in humans. Circulation 1996; 94: 1886-1893.
8. Sun Y, Weber T: Fibrosis and myocardial ACE: possible substrate and independence form circulating angiotensin II. J Cardiac Failure 1994; 1: 81-89.

Apoptosis en el sistema cardiovascular: un camino hacia nuevas estrategias terapéuticas

MARGARITA A. SALAS

La apoptosis es un tipo de muerte celular que difiere de la necrosis por ser genéticamente regulado, caracterizado por la activación de proteasas específicas (caspasas), que le confieren a la célula una morfología especial y que finaliza en la fagocitosis de la misma sin infiltrado inflamatorio. En el sistema cardiovascular, como en otros sistemas del organismo, este tipo de muerte es un fenómeno fisiológico durante el desarrollo embrionario y fisiopatológico en la vida adulta. En el primer caso permite la eliminación de estructuras vestigiales, control del número de células y remodelamiento. Su aparición y posible participación en la fisiopatología de diversas enfermedades cardíacas ha comenzado a ser estudiada recientemente. En el infarto de miocardio, si bien la mayoría de las células del área infartada son necróticas, el fenómeno apoptótico observado en el borde y regiones lejanas al infarto participa en el remodelamiento postisquémico. En la placa aterosclerótica el proceso apoptótico que involucra a varios tipos celulares puede llevar a la formación de calcificaciones, trombosis y ruptura de la placa. Se han identificado genes que favorecen el proceso apoptótico (Bax, Bad) y otros que lo inhiben (bcl-2, bcl-x). El grado de expresión de unos y otros varía en las diversas situaciones patológicas. Si bien son muchos los interrogantes por contestar sobre este proceso (su iniciación, duración, regulación), han comenzado a evaluarse nuevas estrategias terapéuticas destinadas a inducir las vías antiapoptóticas o inhibir los estímulos y vías proapoptóticos. Este trabajo es una revisión de los conocimientos actuales sobre el papel de la apoptosis en el desarrollo y la fisiopatología cardiovascular y de las terapéuticas basadas en la regulación de este proceso.

Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 523-532

En los últimos años se ha incrementado en forma exponencial la investigación de la muerte celular por apoptosis en diferentes sistemas. El número de los informes referidos a este proceso en el sistema cardiovascular no ha crecido en igual relación. Si bien la presencia de esta modalidad de muerte celular ha sido identificada en diversas situaciones patológicas (infarto, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, etc.) son muchos los interrogantes acerca del papel que desempeñaría en la fisiopatología de estas entidades.

¿Por qué es importante dilucidar esta incógnita? Porque la apoptosis es un proceso genéticamente regulado[1] del cual se conocen ya algunos de los estímulos desencadenantes y varias de sus vías de señalización intracelular. Y lo que es más importante aún, se han identificado factores pro y antiapoptóticos. Un acabado conocimiento de este mecanismo permitiría la utilización de estrategias terapéuticas que, actuando sobre distintos pasos de la cascada apoptótica, limitarían el grado de daño producido por la muerte celular.

En el artículo de Balbarrey y colaboradores[2] han sido descriptas las características generales de la apoptosis y su participación en la insuficiencia cardíaca. El objetivo de esta actualización es referirnos a la relación entre este tipo de muerte celular y otros aspectos del desarrollo y la fisiopatología del sistema cardiovascular, como así también a las futuras estrategias terapéuticas que pueden surgir de este nuevo campo de estudio.

Centro de Investigaciones Cardiovasculares. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata.

Dirección postal: Margarita A. Salas. Calles 60 y 120. 1900 La Plata. Buenos Aires. Argentina.

Apoptosis *versus* necrosis

Como ya ha sido señalado[2] existe una gran controversia acerca de las características que diferencian a la "necrosis" de la "apoptosis". Majno y Joris[3], en una revisión reciente sobre este tema, han propuesto el término *oncosis* para la muerte causada por isquemia. Sus características son: edema celular, ruptura de la membrana y de las organelas, cromatina dispersa en grumos, pérdida del contenido intracelular con reacción inflamatoria. En la muerte por *apoptosis* la célula presenta condensación citoplasmática y nuclear. La cromatina nuclear se fragmenta en acúmulos que se ubican en contacto con la membrana nuclear. Luego el núcleo se rompe y la célula se desprende del tejido circundante. La membrana plasmática presenta aspecto ampollar y sus saliencias se cierran englobando a las organelas y fragmentos del núcleo, constituyéndose así los cuerpos apoptóticos. Tanto las membranas como las mitocondrias están preservadas[4].

Los cuerpos apoptóticos son rápidamente fagocitados por macrófagos u otras células no fagocíticas como cardiomiocitos o células musculares lisas vasculares.[5,6] Una característica importante es que al no liberarse componentes intracelulares no hay reacción inflamatoria. La duración de este proceso *in vivo* se ha calculado entre 6 y 24 horas, dependiendo del tipo celular[7]. Las diferencias entre oncosis y apoptosis se enuncian en la Tabla 1. El término necrosis se refiere a la suma de cambios degenerativos que ocurren previamente y luego de la muerte celular, cualquiera haya sido la vía por la cual se llegó a ella (oncosis o apoptosis). En este artículo usaremos también la denominación de "muerte celular programada" (MCP) como sinónimo de apoptosis.

Técnicas de detección

La técnica de TUNEL (TdT-mediated x-dUTP nick end labeling)[8] es, a pesar de sus limitaciones, la más ampliamente utilizada para cuantificar células apoptóticas ya que permite identificar también al tipo celular afectado. Esta técnica detecta la fragmentación del DNA por DNAasas endógenas, paso final de la muerte por apoptosis. Recientemente su especificidad ha sido cuestionada por el grupo de Fujiwara[9,10] que, utilizando microscopía electrónica observó células TUNEL positivas que correspondían a miocitos necróticos o en proceso de reparación de su DNA. Los estudios que compararon la técnica de TUNEL con otra más específica que diferencia el clivaje de DNA por necrosis o apoptosis (marcación con Taq polimerasa)[11] mostraron índices apoptóticos casi idénticos con ambas técnicas[12], validando así su utilización.

Tanto la técnica de TUNEL como las otras utilizadas (microscopía óptica y electrónica, medición de la actividad de caspasas, geles de agarosa para observar el clivaje de DNA característico, etc.) evalúan parámetros en la etapa final de la apoptosis.[13] Es necesario, por lo tanto, el desarrollo de técnicas que permitan detectar cambios precoces, anteriores al comienzo de la fase de ejecución de la muerte celular.

Mecanismos de la apoptosis

La activación de caspasas es una condición esencial para la muerte por apoptosis. Las caspasas son proteasas expresadas constitutivamente como proenzimas inactivas que se activan unas a otras, en cascada, durante la MCP. Se han caracterizado dos vías de activación: una, iniciada en la mitocondria; otra, por unión de ligandos a receptores letales. [14] (Figura 1)

TABLA 1

CARACTERISTICAS DIFERENCIALES ENTRE ONCOSIS Y APOPTOSIS

	Apoptosis	*Oncosis*
Estímulo	Fisiológico o patológico	Patológico
Membrana plasmática	Intacta hasta estadios avanzados	Se destruye tempranamente
Citoplasma y organelas	Condensación	Edema
Núcleo (cromatina)	Fragmentación en masas	Dispersa en grumos
DNA	Cortes en fragmentos de 180-200 pares de bases	Degradación inespecífica
Otras características	Activación de caspasas	Activación de proteasas inespecíficas
	Exposición de fosfatidilserina hacia la superficie externa de la membrana	
Destino final	Formación de cuerpos apoptóticos y fagocitosis	Ruptura, escape del contenido intracelular y reacción inflamatoria

Modificado de Yaoita y col[38].

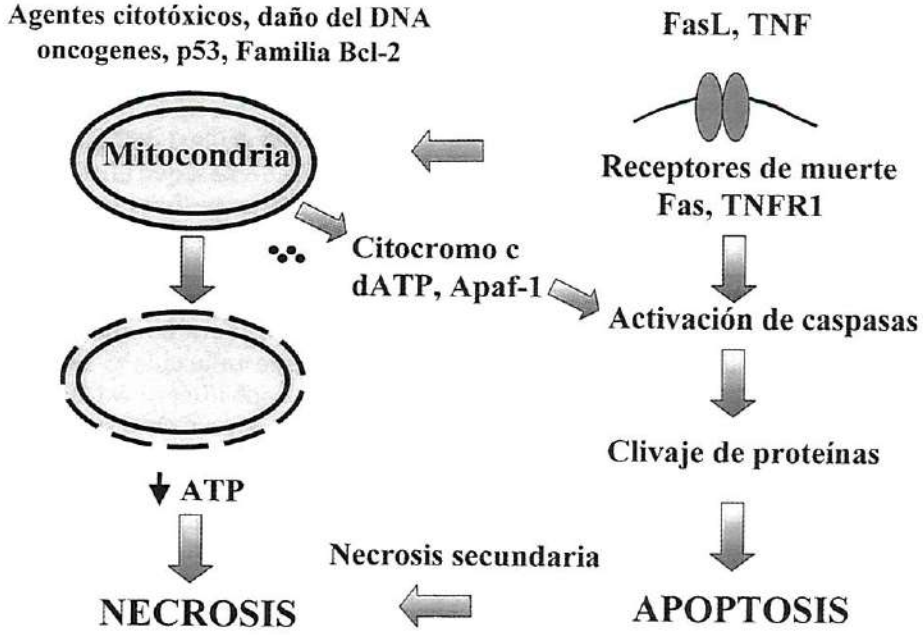


Figura 1. Principales vías de muerte por apoptosis. La unión de los ligandos a sus receptores letales o la liberación de citocromo c desde la mitocondria produce la activación de caspasas. El clivaje específico que realizan estas proteasas le confiere el fenotipo característico a la célula. En algunas circunstancias la apoptosis puede derivar a una necrosis secundaria. (Modificado de Saraste A y col[4].)

La vía mitocondrial comienza con la liberación del citocromo c desde la mitocondria al citoplasma donde, luego de formar complejos con otros factores proteicos, inicia la activación de la cadena de caspasas. Lo interesante de esta vía es que es regulada por proteínas proapoptóticas (Bax) y antiapoptóticas (Bcl-2) y por inhibidores de caspasas.[15-17] Este camino hacia la MCP parece ser el más importante para los miocitos cardíacos[18,19] posiblemente porque éstos contienen la mayor densidad de mitocondrias entre todas las células de los mamíferos. Las variaciones en el grado de expresión de estos genes y su correspondencia con la disminución o el aumento de la apoptosis han sido observadas en modelos de isquemia y reperfusión, insuficiencia cardíaca por sobrecarga, etc.[14]

Los miocitos también pueden utilizar la vía apoptótica no mitocondrial. Esto involucra la unión de proteínas extracelulares a sus receptores en la superficie de las células miocárdicas. Entre las primeras se encuentran: TNF-alfa, FasL, TRAIL y Apo-3L. Sus correspondientes receptores celulares son: TNRF1, Fas, DR4- DR5 y DR3.[19] Como veremos luego, la expresión de algunos de estos componentes está aumentada durante la isquemia, la insuficiencia cardíaca y la aterosclerosis. Se ha sugerido que esta vía no mitocondrial tendría más relevancia en las miocardiopatías inmunes.[14]

Bialik y colaboradores[20] han descripto, además, una vía apoptótica mitocondrial no mediada por caspasas.

Regulación de la apoptosis

El hecho de poseer la maquinaria de un proceso capaz de ser activado genéticamente para desencadenar su muerte, ha llevado a la célula a desarrollar finos mecanismos de regulación del mismo.[19] La familia de proteínas llamada bcl-2 (derivado de *B cell lymphoma*) está compuesta por 16 proteínas, algunas de las cuales son aceleradoras de la apoptosis (Bax y Bak) y otras son antiapoptóticas (bcl-2, bcl-xl y bcl-w). Se ha sugerido que el índice entre la expresión de bcl-2 y Bax determinará si una célula que ha recibido un estímulo apoptótico vivirá o no.

El mecanismo antiapoptótico de bcl-2 dependería fundamentalmente de la inhibición de la liberación del citocromo c desde la mitocondria. Por el contrario, Bax insertándose en la membrana mitocondrial crearía poros a través de los cuales saldría el citocromo c hacia el citoplasma, activando las caspasas.

Apoptosis en el desarrollo cardíaco

A diferencia de lo que ocurre en la vida adulta, en la cual la muerte celular es usualmente un evento patológico, durante el desarrollo cardíaco la MCP es un evento fisiológico precisamente regulado en tiempo y espacio. *¿Qué función cumple la apoptosis en esta etapa?* La supresión de estructuras vestigiales, el control del número de células y el remodelamiento.[22] La intervención del proceso apoptótico en el desarrollo embrionario del corazón ha sido estudiada por medio de distintas técnicas en embriones de pollo, de rata y humanos. En el desarrollo embrionario del corazón del pollo han sido identificadas 32 zonas de MCP[25-26] que van apareciendo secuencialmente desde el día 1 hasta el día 16 cuan-

do ya no se observan focos de apoptosis pero sí algunas células aisladas, hecho considerado habitual (*background*). Las zonas de muerte celular están relacionadas con la formación del septum, de las válvulas y de las estructuras vasculares. Las células apoptóticas identificadas han sido fundamentalmente mesenquimatosas. Aunque pocos miocitos o células endocárdicas son hallados en proceso de muerte o muertos, esto ha sido atribuido a que desaparecen rápidamente en la circulación. La secuencia apoptótica puede diferir en el humano, en el cual se han descripto sólo 21 zonas de MCP.[25] Esto se debe, entre otras razones, a la falta de embriones humanos disponibles para el estudio secuencial y a las diferencias en el desarrollo cardíaco entre las diversas especies.[25]

¿Podemos evitar malformaciones cardíacas regulando la apoptosis?

Los experimentos realizados tratando embriones de pollo con factores mutagénicos, como radiación X, ciclofosfamida y dexametasona, indujeron diferentes grados de alteraciones del desarrollo cardíaco. Sin embargo, contrariamente a lo esperado, la secuencia de aparición y la distribución de las zonas de MCP descriptas en el desarrollo embrionario normal, sólo se alteraron levemente.[25] Aunque se ha sugerido que una excesiva[27,28] o una insuficiente[27] apoptosis durante el desarrollo cardíaco embrionario podría ocasionar estados patológicos, no ha sido claramente establecida una relación causal entre ambos fenómenos. Aún no se conocen las señales que inician el proceso de MCP durante la morfogénesis cardíaca. De todos los estímulos apoptóticos ya identificados, la alteración en los genes participantes de la cascada de señalización desencadenada por diferentes factores de crecimiento (por ejemplo, PDGF o TGF-beta) parece jugar un papel relevante.[29,30]

Apoptosis en el infarto de miocardio

La muerte celular en el infarto de miocardio ha sido considerada, durante mucho tiempo, un proceso exclusivamente necrótico, hasta que las nuevas técnicas de detección de células apoptóticas dieron cuenta de su presencia en la fase aguda del infarto[31-33]. Un estudio de autopsias de pacientes muertos por infarto agudo de miocardio mostró que los miocitos apoptóticos constituían el 12% de los ubicados en la zona periférica del infarto y el 0,74% de los miocitos alejados del área necrótica.[34] Hay que tener presente que en el borde del área infartada las células están en estado de daño reversible. El hecho de que un gran porcentaje de estas células van a la MCP limita la recuperación de la estructura y de la función de esa región. El bajo nivel de células apoptóticas en lugares alejados del infarto no es irrelevante en cuanto a las consecuencias que pueda tener sobre el remodelamiento ventricular que sigue al evento isquémico. En modelos animales de isquemia se observó la presencia de células apoptóticas también en el área central del infarto.[35] Estos estudios confirmaron, además, que el porcentaje de células TUNEL positivas aumentaba entre las 6 horas y los 2 días posteriores a la oclusión y cuando el corazón había sido sometido a reperfusión[36].

El proceso de apoptosis involucra también a las células no miocíticas del área infartada[37]: células endoteliales coronarias, infiltrado intersticial de macrófagos, neutrófilos y fibroblastos. Como sugieren Yaoita y colaboradores[38], la desaparición de las células endoteliales coronarias isquémicas por apoptosis acorta el tiempo de eliminación de las mismas, contribuyendo a la rápida reparación de la íntima de los vasos coronarios por nuevo endotelio. Las células infiltrantes inflamatorias (macrófagos y neutrófilos), que en un principio son útiles para eliminar el tejido necrótico, deben ser a su vez eliminadas luego por un mecanismo que no les permita liberar sus productos tóxicos. En ese sentido, la muerte por apoptosis cumple ese requisito. Takemura y colaboradores[37] describieron la numerosa aparición de miofibroblastos luego del infarto y su posterior disminución. La apoptosis de estas células limitaría la producción excesiva de colágeno que lleva a la fibrosis del tejido isquémico.

¿Qué factores pueden inducir apoptosis durante la isquemia?

Un factor importante presente en la isquemia es la hipoxia. Tanaka y colaboradores[39] demostraron que los miocitos neonatales de rata sometidos a hipoxia morían por apoptosis, reduciéndose la viabilidad a un 2,4% ± 0,8 a las 72 horas con respecto a los cultivos controles. Las células no miocíticas (principalmente fibroblastos) no presentaban signos de MCP en ese momento, siendo altamente resistentes a la hipoxia. En ambas poblaciones celulares se detectó el RNA mensajero del antígeno proapoptótico Fas en los cultivos controles. En condiciones de hipoxia la expresión del RNAm del antígeno Fas aumentó en las células miocíticas y disminuyó en las no miocíticas. Este hallazgo se correlaciona con el hecho de que en la isquemia los miocitos mueren y los fibroblastos proliferan, produciendo colágeno y conduciendo a la fibrosis miocárdica. Todavía no ha sido posible identificar, en el miocardio isquémico, el ligando Fas necesario para producir apoptosis al interaccionar con el receptor Fas. La hipoxia incrementó, además, la transcripción del gen proapoptótico p53 en miocitos neonatales de rata, el cual, directa o indirectamen-

te a través de la inducción de otros genes (Fas, Bax) podría activar a las caspasas[40-42].

El *óxido nítrico* (NO), un radical libre producido por la óxido nítrico sintetasa (NOS) es capaz de inducir apoptosis en miocitos cardíacos.[43] La participación del NO en la injuria por isquemia está avalada por la disminución del tamaño del infarto observada en el tratamiento con inhibidores de su síntesis[44]. Taimor y colaboradores[45] demostraron que este producto, cuya liberación por los macrófagos infiltrantes está incrementada en el miocardio luego de isquemia y reperfusión[46], ejerce un papel protector de la apoptosis en la primera hora de reoxigenación, induciendo luego, a los 90 minutos, la muerte celular por apoptosis mediada por cGMP. Para este comportamiento dual se ha sugerido que sólo al comienzo de la reperfusión se producirían radicales libres capaces de inactivar al NO. Este estudio demuestra que el miocito tiene un mecanismo endógeno, transitorio, de protección contra la apoptosis producida por la liberación de NO durante la isquemia y la reperfusión. La estrategia terapéutica debería dirigirse a mantener este mecanismo funcionando por más tiempo y reducir así el tamaño del infarto.

El *factor de necrosis tumoral-α* (TNF-α) es una citoquina pro-inflamatoria cuya liberación por cardiomiocitos y fibroblastos ha sido comprobada en el infarto y en la insuficiencia cardíaca[47,48]. Esta citoquina es depresora de la contractilidad miocárdica e induce apoptosis por activación de su receptor tipo 1 TNFRI[49]. Se han sugerido como posibles mecanismos de su accionar, la inducción de la iNOS y subsecuente liberación de NO[50] o una cascada de señales dependiente de esfingolípidos[51].

El papel de la reperfusión en la producción de apoptosis es controvertido: algunos autores sostienen que no hay apoptosis en la isquemia sino luego de la reperfusión[52,53]. Otros argumentan que la reperfusión sólo acelera la apoptosis de las células que durante la isquemia fueron "comprometidas" a morir de esta forma[54]. Un estudio reciente de Freude y colaboradores[55] evaluó la aparición de necrosis y de apoptosis en función del tiempo luego de una isquemia global de 45 min a 90 min seguida de 6 horas de reperfusión. Concluyeron que, en este modelo de isquemia: 1) la mayoría de las células murieron por necrosis y sólo un 8% de los miocitos por MCP; 2) la presencia de células apoptóticas se registró sólo después de la reperfusión; 3) algunos eventos moleculares, como la activación de caspasa-3, ocurrieron temprano, en la isquemia, mientras que otros, como el clivaje del DNA, se produjeron tardíamente, en la reperfusión.

Se ha sugerido que, siendo la apoptosis un proceso activo, requeriría, para poder completarse el aporte de oxígeno, ATP y citoquinas durante la reperfusión.[56] Si la depleción de ATP fuera muy significativa, la célula moriría por necrosis. Además de los mencionados, otros factores resultantes de la isquemia deben ser considerados también en el momento de evaluar el daño celular: la producción de lactato y la acidosis intracelular, la liberación de adenosina, la acumulación de Ca^{2+}, etc.[57]

Remodelamiento cardíaco

El remodelamiento que sigue a la isquemia aguda se produce en la zona periférica al infarto y en áreas remotas.[58] Consiste en la expansión del área infartada, la dilatación del VI y el aumento del estrés mecánico sobre el tejido viable remanente. A las semanas o meses existe un remodelamiento de las áreas más alejadas en el VI, con mayor dilatación, hipertrofia miocárdica, expresión de fenotipos fetales y deterioro de la función sistólica.[59] Uno de los fenómenos previos a la dilatación es el reordenamiento de las fibras miocárdicas que se deslizan unas sobre otras dentro del miocardio.[60,61] Se ha postulado que la MCP es el evento inicial en este deslizamiento[62] ya que para que ocurra debe haber muerte de los miocitos, alteraciones del colágeno y ruptura de interconexiones celulares.

Sam y colaboradores[59] trabajando con corazones de ratón sometidos a isquemia, demostraron que el remodelamiento crónico del ventrículo izquierdo con dilatación y función sistólica disminuida se asociaba temporalmente a la aparición de células apoptóticas en el miocardio alejado del área isquémica. Existía una fuerte correlación entre la frecuencia de miocitos apoptóticos y la disminución de la fuerza desarrollada, lo cual hace suponer que la apoptosis tardía contribuiría al remodelamiento y la disfunción del ventrículo izquierdo. Los posibles estímulos apoptóticos capaces de incrementar la apoptosis en áreas lejanas a la infartada serían, entre otros: el estrés mecánico, angiotensina II, noradrenalina, radicales libres y citoquinas inflamatorias.

Apoptosis en células vasculares

En el sistema vascular la muerte celular programada ocurre durante el remodelamiento postnatal. En humanos se la ha descripto en las células musculares lisas vasculares (CMLV) durante el proceso de cierre del ductus arterioso[63] y en los recién nacidos, en los puntos de ramificación de las grandes arterias sometidos a flujo turbulento[64]. Se ha propuesto también la participación de la MCP en el remodelamiento vascular que sigue a los cambios de flujo[65]. Las alteraciones en la tensión de la pared y de sus componentes producidas por estos cambios serían las señales iniciadoras.

La apoptosis es una característica de los procesos fibroproliferativos inflamatorios crónicos. Existen numerosos informes sobre apoptosis de células musculares lisas en lesiones ateromatosas y reestenóticas, tanto en humanos como en modelos animales de aterosclerosis[66-69]. La frecuencia de células apoptóticas depende de la edad de la lesión. Hay predominio en las lesiones avanzadas donde las células apoptóticas se combinan con infiltrados de macrófagos[68,70].

Las células musculares lisas que forman, junto con el colágeno tipo I, la cubierta fibrosa de la placa ateromatosa muestran muy poca replicación. La apoptosis, aún en niveles bajos, llevaría a una disminución importante de la masa celular, a la pérdida de las células que sintetizan las fibras de colágeno intersticial y a la del contenido de colágeno tipo I, facilitando la ruptura de la placa. Si las células apoptóticas no son removidas pueden generar calcificaciones. Más aún, la exposición de fosfatidilserina sobre la superficie de la célula apoptótica en presencia de factores V y VII puede llevar a la formación de trombina e iniciar una trombosis[71]. De lo expuesto se deduce que la remoción de las células apoptóticas por los macrófagos u otras células MLV es importante para la estabilidad de la placa. En la placa ateromatosa los macrófagos son responsables de la rotura del colágeno. Se ha demostrado que mueren también por apoptosis. En un primer momento se pensó que la estrategia terapéutica de inducir la apoptosis de estas células en la placa favorecería su estabilización. Luego, al conocerse los efectos perjudiciales de la falta de remoción de las células apoptóticas, este enfoque debió ser replanteado. Los pacientes con aterosclerosis avanzada presentan macrófagos deficientes en su función fagocítica.

La pérdida de la integridad en el endotelio vascular es un factor determinante en el desarrollo de aterosclerosis. En las células endoteliales en las cuales se va a desarrollar la placa ateromatosa se observa un incremento del recambio celular, posiblemente secundario al incremento de células apoptóticas. Se ha demostrado que varios de los factores de riesgo para la aterosclerosis, como el estrés oxidativo, Ang II, glucosa elevada y oxidación del LDL, estimulan la apoptosis de las células endoteliales.[72]

Como lo describen Kockx y Herman[72], a través de la enzima cNOS la célula endotelial produce normalmente bajos niveles de NO que la protegen contra estímulos apoptóticos. Los mecanismos descriptos para esta protección son dos: uno, mediado por GMPc que involucra la activación de proteínas quinasas, y otro, independiente de GMPc, por S-nitrosilación de las caspasas. La situación es totalmente diferente en las células de la placa ateromatosa en la cual la gran producción de NO a través de la iNOS en un ambiente de estrés oxidativo determina que el mismo NO o los peroxinitritos lleven a la muerte apoptótica a las células de la placa y provoquen su desestabilización (Figura 2).

La muerte por apoptosis participa, además, en la injuria aguda de la pared vascular. En modelos animales la injuria por balón induce dos olas de apoptosis. La primera ocurre en la primera hora y produce una marcada disminución de la celularidad en la capa media de la pared vascular[73]. Se ha supuesto que la liberación de citoquinas por las células en vías de apoptosis aumentaría la respuesta proliferativa de reparación. La segunda ola de MCP

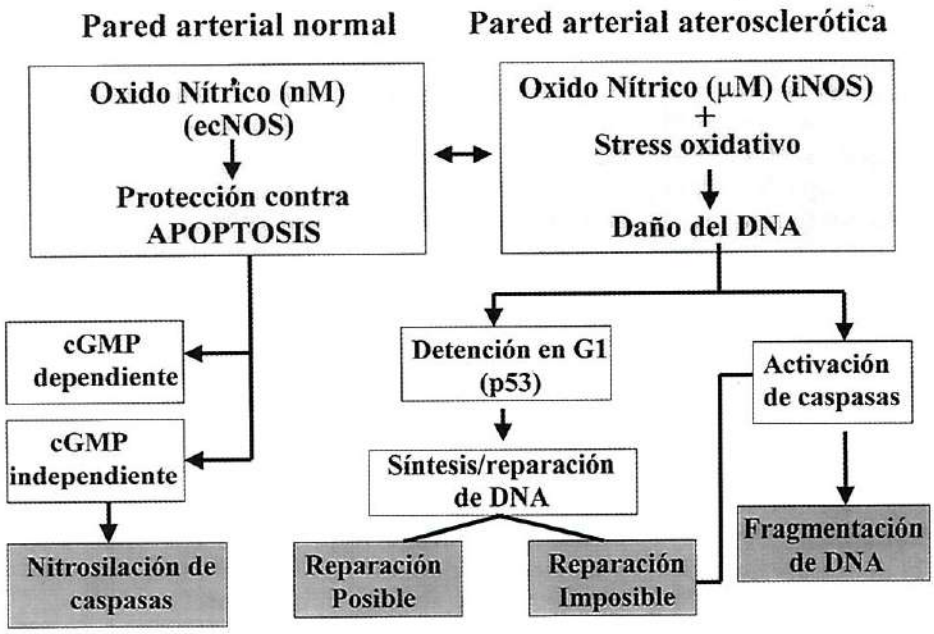


Figura 2. Diferencias entre el papel del óxido nítrico en la pared vascular normal y en la placa ateromatosa. Los bajos niveles de la enzima cNOS en la pared normal la protegen de la apoptosis a través de vías dependientes o no de cGMP. En la placa ateromatosa la gran producción de NO en un ambiente de estrés oxidativo puede llevar a la ruptura del DNA. (Modificado de Kockx MM y col[72].)

se produce días o semanas después de la injuria y se localiza en las CMLV de la neoíntima, siendo menor el número de células afectadas. El balance entre la respuesta proliferativa y la apoptótica en ese momento limitaría el crecimiento de la lesión[74].

Factores que regulan la apoptosis en las CMLV

Como en todos los sistemas celulares estudiados, el balance entre la expresión de los genes proapoptóticos Bax, Bad y los antiapoptóticos, Bcl-2, A1 y Bcl-X_L, ha sido asociado a la incidencia de apoptosis. La expresión de Bax está aumentada en las CMLV de las placas ateromatosas humanas. Luego de la lesión por balón, la expresión de Bcl-X_L en las CMLV de la media disminuye coincidiendo con la primera ola de apoptosis[73]. Se ha demostrado una mayor resistencia de la íntima vascular, a la MCP luego de angioplastia en coincidencia con mayor expresión de Bcl-X_L en esas células[74].

El factor de transcripción P53 se detecta en cantidad en la lesión aterosclerótica por lo cual se ha sugerido que regula la apoptosis vascular. El P53 regula positivamente la transcripción de Bax y negativamente la de Bcl-2. También incrementa la expresión del receptor Fas en la superficie celular. El ligando Fas es expresado escasamente en la superficie de las células vasculares endoteliales. Ya que las CMLV expresan el antígeno Fas, y el ligando Fas está presente en las células inflamatorias, la apoptosis vía Fas/FasL podría ser importante en la aterogénesis y en la ruptura de la placa[74].

Estrategias terapéuticas

La conservación del miocardio contráctil es el objetivo terapéutico de diversas patologías cardiovasculares. La inhibición de la apoptosis podría contribuir a la disminución de la pérdida celular y al mantenimiento de la estructura y funcionalidad.

Existirían hipotéticamente dos posibilidades de regular la muerte por apoptosis:

a) Incrementar las vías antiapoptóticas en el miocito como el sistema Bcl-2.

b) Inhibir los estímulos y vías proapoptóticas.

Con respecto a la primera de ellas, la única metodología disponible es la sobreexpresión génica de las proteínas reguladoras. Estudios realizados en ratones transgénicos que sobreexpresaban Bcl-2 mostraron un incremento de la tolerancia a la isquemia cerebral con menor pérdida de masa neuronal[75]. En cultivos de cardiomiocitos que coexpresaban el gen proapoptótico P53 y el bcl-2, éste previno la MCP[76].

Una estrategia terapéutica más factible sería tratar de intervenir sobre los diversos pasos de la vía apoptótica y en ese sentido se han obtenido interesantes resultados experimentales con:

a) Inhibidores de caspasas: se ha logrado una reducción del tamaño del infarto con diversos inhibidores de caspasas 8,9 y 3 administrados en la reperfusión.[77]

b) Bloqueantes del receptor betaadrenérgico: ratones transgénicos que sobreexpresaban el receptor humano beta-1 adrenérgico mostraban aumento del marcador proapoptótico Bax, fibrosis e incremento del índice apoptótico. Estos datos concuerdan con el papel apoptótico descripto para la noradrenalina[78,79]. El uso de betabloqueantes ha disminuido el índice apoptótico en algunos modelos[80,81].

c) Antioxidantes: el estrés oxidativo como factor inductor de apoptosis ha llevado a probar el uso de antioxidantes en modelos de isquemia y reperfusión en los cuales se ha observado la reducción del índice apoptótico.[82]

d) Inhibidores de la ACE y de los receptores AT1: la apoptosis producida por el *stretch* en miocitos de rata fue inhibida por bloqueantes At1.[83]

e) Factores de crecimiento: El IGF-1 administrado antes de la isquemia redujo la liberación enzimática y la inflamación en ratas.[84] En miocitos neonatales de rata sujetos a isquemia y reperfusión, la insulina administrada tempranamente en la reperfusión disminuyó el número de células apoptóticas. Este efecto fue mediado por la activación de tirosina quinasa y Phosphatidil-inositol-3 quinasa (PI-3K)[85].

f) Receptor soluble del factor de necrosis tumoral (TNF) p75: la administración del receptor soluble del TNF ha mejorado la función de pacientes con insuficiencia cardíaca severa.[86]

g) Inhibidores del intercambiador Na^+/H^+ como el HOE 642 han probado ser eficaces para reducir la apoptosis.[87]

Para poder evaluar la aplicación de cualquiera de estas terapéuticas es fundamental conocer cuántas células están comprometidas en la fisiopatología de las diversas entidades. Es necesaria la estandarización de las técnicas de marcación de células apoptóticas así como la búsqueda de otras que nos permitan detectar cambios más precoces. Existe una gran divergencia en los porcentajes de células apoptóticas encontradas en situaciones experimentales similares entre los diferentes grupos de investigación. Otro aspecto a considerar es que varios de los factores apoptóticos (NO, TNF-α) tienen efectos duales y pueden ser cardioprotectores en determinadas circunstancias, por lo cual se necesitará una selección cuidadosa de la terapéutica según el estadio de la enfermedad[88].

Muchas son las preguntas que quedan sin contestar aún. Algunas de las planteadas por Elsasser y colaboradores[56] se enumeran a continuación.

1) ¿Cuál es el tiempo transcurrido entre el estímulo y la fragmentación del DNA?

2) ¿Cómo y cuándo se remueven los miocitos apoptóticos? ¿Cómo se desprenden de sus células vecinas?

3) ¿Qué es lo que determina que una célula muera por apoptosis u oncosis?

4) ¿Cuál es el papel de la mitocondria en este proceso?

5) En la transición de hipertrofia a insuficiencia, ¿la apoptosis es un epifenómeno o contribuye a la disminución de la funcionalidad?

6) ¿En qué momento de la cascada apoptótica el proceso es todavía reversible?

A medida que avance nuestro conocimiento sobre este mecanismo de muerte celular y encontremos las respuestas a esas preguntas podremos encarar nuevas opciones terapéuticas en el tratamiento de las enfermedades cardíacas.

SUMMARY

APOPTOSIS IN THE CARDIOVASCULAR SYSTEM: A PATHWAY TO NEW THERAPEUTIC STRATEGIES

Apoptosis is a cell death process, genetically regulated, characterized by typical morphological cell features resulting from the proteolytic cleavage by specific proteases (caspases). This form of cell death in contrast to necrosis, ends in cell phagocytosis without associate inflammation. Several techniques have been developed to mark apoptotic cells but most of them detect final and irreversible stages of the process. The control of apoptosis is related to a number of genes. Some suppress apoptosis (bcl-2) whereas others promote this type of cell death (Bax). Differential expression of these genes during pathological conditions has been reported.

During cardiac development apoptosis is a physiological event serving for deleting vestigial structures, controlling cell number and remodelling structures. The temporal and spatial distribution of the apoptosis zones was described in chicken, rat and human developing hearts. The initiating stimuli and the subcellular mechanisms that regulate apoptosis during cardiac morphogenesis are still unknown.

Reports on cardiomyocytes apoptosis in human cardiac disease were published in the last few years. Studies on animal models and cell cultures support the participation of this mechanism in the following pathologies: injury by ischemia and reperfusion, atherosclerosis, myocarditis, hypertension and heart failure.

Myocardial infarction was always related to cell death by necrosis. Although this statement is true for most of the cell dying at the centre of the ischemic area, in the border zone of the infarction and in areas remote from it there are cardiomyocytes and noncardiomyocyte apoptosis. The significance of this event has been related to a possible participation in the ventricular remodelling that follows myocardial infarction.

Several cell types present in the atherosclerosis plaque undergo apoptotic death: smooth muscle cells, endothelial cells and macrophages. This process could have detrimental effects on plaque stability leading to calcification, thrombosis, and plaque rupture.

Although there are still many questions unresolved regarding apoptotic cell death in cardiovascular diseases, the success of new therapeutic approaches trying to decrease the incidence of apoptosis has been already informed.

This paper reviews the role played by apoptosis in the development and physiopathology of the cardiovascular system, and the therapeutic strategies based on the regulation of the apoptotic process.

Bibliografía

1. Kerr JRF, Wyllie AH, Currie AR: Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. Br J Cancer 1972; 26: 239-257.
2. Balbarrey HL, Picena JC, Poy CA y col: Apoptosis e insuficiencia cardíaca. Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 65-71.
3. Majno G, Joris I: Apoptosis, oncosis and necrosis. An overview of cell death. Am J Pathol 1995; 146: 3-15.
4. Saraste A, Pulkki I: Morphologic and biochemical hallmarks of apoptosis. Cardiovasc Res 2000; 45: 528-537.
5. Sharov VG, Sabbah HN, Shimoyama H y col: Evidence of cardiocyte apoptosis in myocardium of dogs with chronic heart failure. Am J Pathol 1996; 148: 141-149.
6. Bennett MR, Gibson DF, Schwartz SM y col: Binding and phagocytosis of apoptotic vascular smooth cells is mediated in part by exposure of phosphatidylserine. Circ Res 1995; 77: 1136-1142.
7. Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA: Identification of programmed cell death in situ via specific labelling of nuclear DNA fragmentation. J Cell Biol 1992; 119: 493-501.
8. Gorczyca W, Bruno S, Darzynkiewicz RJ y col: DNA strand bread occurring during apoptosis: the early in situ detection by the terminal deoxynucleotidyl transferase and nick translation assays and prevention by serine protease inhibitors. Int J Oncol 1992; 1: 639-648.
9. Kanoh M, Takemura G, Misao J y col: Significance of myocytes with positive DNA end-labelling (TUNEL) in hearts with dilated cardiomyopathy. Circulation 1999; 99: 2757-2764.
10. Ohno M, Takemura G, Ohno A y col: "Apoptotic" myocytes in infarct areas in rabbit hearts may be oncolytic myocytes with DNA fragmentation: analysis by immunogold electron microscope combined with in situ nick end-labelling. Circulation 19948; 948: 1422-1430.
11. Didenko VV, Hornby PJ: Presence of double-strand breaks with single-base 3' overhangs in cells undergoing apoptosis but not necrosis. J Cell Biol 1996; 135: 1369-1376.
12. Leri A, Claudio PP, Li Q y col: Stretch-mediated release of angiotensin II induces myocyte apoptosis by activating p53 that enhances the local renin-angiotensin system and decreases the Bcl-2 to Bax protein ratio in the cell. J Clin In-

vest 1998; 101: 1326-1342.
13. Van Heerde WL, Robert-Offerman S, Dumont E: Markers of apoptosis in cardiovascular tissues: focus on Annexin V. Cardiovasc Res 2000; 45: 549-559.
14. Kan P, Izumo S: Apoptosis and heart failure. A critical review of the literature. Circ Res 2000; 86: 1107-1113.
15. Adam JM, Cory S: The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. Science 1998; 281: 1309-1312.
16. Green DR, Reed JC: Mitochondria and apoptosis. Science 1998; 281: 1309-1312.
17. Deveraux QL, Reed JC: IAP family proteins: suppressors of apoptosis. Genes Dev 1999; 13: 239-252.
18. Kang PM, Haunstetter A, Aoki H y col: Morphological characterization and appearance of cytosolic cytochrome c during reoxygenation-induced adult cardiac myocyte apoptosis. Circulation; 100 (suppl I): I 773 (Abstract).
19. Haunstetter A, Izumo S: Apoptosis. Basic mechanisms and implications for cardiovascular disease. Circ Res 1998; 82: 1111-1129.
20. Bialik S, Cryns VL, Drincid A y col: The mitochondrial apoptotic pathway is activated by serum and glucose deprivation in cardiac myocytes. Circ Res 1999; 85: 403-414.
21. Weil M, Jacobson MD, Coles HS y col: Constitutive expression of the machinery for programmed cell death. J Cell Biol 1996; 133: 1053-1059.
22. van den Hoff MJB, van den Eijnde SM, Virágh S y col: Programmed cell death in the developing heart. Cardiovasc Res 2000; 45: 603-620.
23. Pexieder T: Cell death in morphogenesis and teratogenesis of the heart. Adv Anat Embryol Cell Biol 1975; 51: 1-99ç
24. Satow Y, Okamoto N, Akimoto N y col: Comparative and morphometric study on genetically programmed cell death in rat and chik embryonic heart. Cardiovasc Res 1981; 5: 115-126.
25. Hurle J, Ojeda JL: Cell death during the development of the truncus and conus of the chick embryo heart. J Anat 1979; 129: 427-439.
26. Ojeda JL, Hurle JM: Cell death during the formation of the tubular heart of the chick embryo. J Embryol Exp Morph 1975; 33: 523-534.
27. James TN: Normal and abnormal consequences of apoptosis in the human heart: from postnatal morphogenesis to paroxysmal arrhythmias. Circulation 1994; 90: 556-573.
28. James TN, St Martin E, Willis PW III y col: Apoptosis as a possible cause of gradual development of complete heart block and fatal arrhythmias associated with absence of the AV node, sinus node, and internodal pathways. Circulation 1996; 93: 1424-1438.
29. Soriano P: The PDGFα receptor is required for neural crest cell development and normal patterning of the somites. Development 1997; 124: 2691-2700.
30. Sanford LP, Ormsby I, Gittenberger de Groot AC y col: TGFβ2 knockout mice have multiple developmental defects that are non-overlapping with other TGFβ knockout phenotypes. Development 1997; 124: 2659-2670.
31. Itoh G, Tamura J, Suzuki Y y col: DNA fragmentation of human infarcted myocardial cells demonstrated by the nick end labelling method and DNA agarose gel electrophoresis. Am J Pathol 1995; 146: 1325-1331.
32. Bardales RH, Hailey LS, Xie SS y col: In situ apoptosis assay for the detection of early acute myocardial infarction. Am J Pathol 1996; 149: 821-829.
33. Saraste A, Pulkki K, Kallajoki M y col: Apoptosis in human acute myocardial infarction. Circulation 1997; 95: 320-323.
34. Olivetti G, Quaini F, Sala R y col: Acute myocardial infarction in human is associated with activation of programmed myocyte cell death in the surviving portion of the heart. J Mol Cell Cardiol 1996; 28: 2005-2016.
35. Kajstura J, Cheng W, Reiss K y col: Apoptotic and necrotic myocyte cell deaths are independent contributing variables of infarct size in rats. Lab Invest 1996; 74: 86-107.
36. Gottlieb RA, Burleson KO, Kloner RA y col: Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. J Clin Invest 1994; 94: 1621-1628.
37. Takemura G, Ohno M, Hayakawa Y y col: Role of apoptosis in the disappearance of infiltrated and proliferated interstitial cells after myocardial infarction. Circ Res 1998; 82: 1130-1138.
38. Yaoita H, Ogaea K, Maehara K y col: Apoptosis in relevant clinical situations: contribution of apoptosis in myocardial infarction. Cardiovasc Res 2000; 45: 630-641.
39. Tanaka M, Ito H, Adachi S: Hypoxia induces apoptosis with enhanced expression of Fas antigen messenger RNA in cultured neonatal rat cardiomyocytes. Circ Res 1994; 75: 426-433.
40. Long X, Boluyt MO, Hipolito ML y col: P53 and the hypoxia-induced apoptosis of cultured neonatal rat cardiac myocytes. J Clin Invest 1997; 99: 2635-2643.
41. Miyashita T, Reed JC: Tumor suppressor p53 is a direct transcriptional activator of the human Bax gene. Cell 1995; 80: 293-299.
42. Polyak K, Xia Y, Zweier JL y col: A model for p53-induced apoptosis. Nature 1997; 389: 300-305.
43. Ing DI, Zang J, Dzau VJ y col: Modulation of cytokine-induced cardiac myocytes apoptosis by nitric oxide, Bak, and Bcl-x. Circ Res 1999; 84: 21-33.
44. Patel VC, Yellon DM, Singh KJ y col: Inhibition of nitric oxide limits infarct size in the in situ rabbit heart. Biochem Biophys Res Commun 1993; 194: 234-238.
45. Taimor G, Hofstaetter B, Piper HM: Apoptosis induction by nitric oxide in adult cardiomyocytes via cGMP-signaling and its impairment after simulated ischemia. Cardiovasc Res 2000; 45: 588-594.
46. Liu P, Hock CE, Nagele R y col: Formation of nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite in myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. Am J Physiol 1997; 272: H2327-H2336.
47. Irwin MW, Mak S, Mann DL y col: Tissue expression and immunolocalization of tumor necrosis factor-α in postinfarction dysfunctional myocardium. Circulation 1999; 99: 1492-1498.
48. Habib FM, Springall DR, Davies GJ y col: Tumor necrosis factor and inducible nitric oxide synthase in dilated cardiomyopathy. Lancet 1996; 347: 1151-1155.
49. Meldrum DR: Tumor necrosis factor in the heart. Am J Physiol 1998; 274: R577-R595.
50. Song W, Lu X, Feng Q: Tumor necrosis factor-α induces apoptosis via inducible nitric oxide synthase in neonatal mouse cardiomyocytes. Cardiovasc Res 2000; 45: 595-602.
51. Krown KA, Page MT, Nguyen C y col: Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes. Involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. J Clin Invest 1996; 948: 2854-2865.
52. Gottlieb R, Gruol DL, Zhu JY y col: Preconditioning rabbit cardiomyocytes: role of pH, vacuolar proton ATPasa, and apoptosis. J Clin Invest 1996; 98: 2854-2865.
53. Webster KA, Discher DJ, Kaiser S y col: Hypoxia-activated apoptosis of cardiac myocytes requires reoxygenation or a pH shift and is independent of p53. J Clin Invest 1999; 104: 239-252.
54. Fliss H, Gattinger D: Apoptosis in ischemic and reperfused rat myocardium. Circ Res 1996; 79: 949-956.
55. Freude B, Masters TN, Robicsek F y col: Apoptosis is initiated by myocardial ischemia and executed during reperfusion. J Moll Cell Cardiol 2000; 32: 197-208.
56. Elsasser A, Suzuki K, Schaper J: Unresolved issues regarding the role of apoptosis in the pathogenesis of ischemic injury and heart failure. J Mol Cell Cardiol 2000; 132: 711-724.
57. Depre C, Taegtmeyer H: Metabolic aspects of programmed cell survival and cell death in the heart. Cardiovasc Res 2000;

45: 538-548.
58. Anversa P, Olivetti G, Meggs LG y col: Cardiac anatomy and ventricular loading after myocardial infarction. Circulation 1993; 87: 22-27.
59. Sam F, Sawyer DB, Chang DLF y col: Progressive left ventricular remodelling and apoptosis late after myocardial infarction in mouse heart. Am J Physiol 2000; 279: H422-H428.
60. Olivetti G, Capasso JM, Sonnenblick EH y col: Side-to-side slippage of myocytes participates in ventricular wall remodelling acutely after myocardial infarction ion rats. Circ Res 1990; 67: 23-34.
61. Cheng W, Li B, Kajustra J y col: Strech-induced programmed myocytes cell death. J Clin Invest 1995; 96: 2247-2259.
62. Caspasso JM, Jeanty MW, Palackal T y col: Ventricular remodelling induced by acute non-occlusive constriction of coronary artery in rats. Am J Physiol 1989; 257: K1983-H1993.
63. Slomp J, Gittenberg de Groot AC, Glukhova MA y col: Differentiation, dedifferentiation, and apoptosis of smooth muscle cells during the development of the human ductus arteriosus. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 1003-1009.
64. Kim HS, Hwang KK, Seo JW y col: Apoptosis and regulation of Bax and Bcl-x proteins during human neonatal vascular remodeling. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 957-963.
65. Cho A, Mitchell L, Koopmans D y col: Effect of changes in blood flow rate on cell death and cell proliferation in carotid arteries of immature rabbits. Circ Res 1997; 81: 328-337.
66. Bennett MR, Evans GI, Schwartz SM: Apoptosis of human vascular smooth muscle cells derived from normal vessels and coronary atherosclerotic plaques. J Clin Invest 1995; 95: 2266-2274.
67. Isner JM, Kearney M, Bortman S y col: Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis. Circulation 1995; 91: 2703-2711.
68. Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J y col: Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. Circulation 1998; 97: 2307-2315.
69. Bjorkerud S, Bjorkerud B: Apoptosis is abundant in human atherosclerotic lesions, especially in inflammatory cells (macrophages and T cells), and may contribute to the accumulation of gruel and plaque instability. Am J Pathol 1996; 149: 367-380.
70. Lutgens E, De Muinck Ed, Kitslaar PJ y col: Biphasic pattern of cell turnover characterized the progression from fatty streaks to rupture human atherosclerotic plaques. Cardiovasc Res 1999; 41: 473-479.
71. Flynn PD, Byrne CD, Baglin TP y col: Thrombin generation by apoptotic vascular smooth muscle cells. Blood 1997; 89: 4378-4384.
72. Kockx MM, Herman AG: Apoptosis in atherosclerosis: beneficial or detrimental? Cardiovasc Res 2000; 45: 736-746.
73. Perlman H, Maillard L, Krasinski K y col: Evidence for the rapid onset of apoptosis in medial smooth muscle cells following balloon injury. Circulation 1997; 95: 981-987.
74. Walsh K, Smith RC, Kim HS: Vascular cell apoptosis in remodeling, restenosis, and plaque rupture. Circ Res 2000; 87: 184-188.
75. Kitogawa K, Matsumoto M, Tsujimoto Y y col: Amelioration of hippocampal neuronal damage after global isquemia by neuronal overexpression of bcl-2 in transgenic mice. Stroke 1998; 29: 2616-2621.
76. Kirshenbaum LA, Moissac D: The bcl-2 gene product prevents programmed cell death of ventricular myocytes. Circulation 1997; 96: 1580-1585.
77. Mocanu MM, Baxter GF, Yellon DM: Caspase inhibition and limitation of myocardial infarct size: protection against lethal reperfusion injury. Br J Pharmacol 2000; 130: 197-200.
78. Communal C, Singh K, Pimentel DR y col: Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. Circulation 1998; 98: 1329-1334.
79. Bisognano JD, Weinberger HD, Bohlmeyer TJ y col: Myocardial-directed overexpression of the human-β_1-adrenergic receptor in transgenic mice. J Mol Cell Cardiol 2000; 32: 817-830.
80. Yue TL, Ma XL, Wang X y col: Possible involvement of stress activated protein kinase signaling pathway and Fas receptor expression in prevention of ischemia/reperfusion induced cardiomyocyte apoptosis by carvedilol. Circ Res 1998; 82: 166-174.
81. Romeo F, Li D, Shi M y col: Carvedilol prevents epinephrine-induced apoptosis in human coronary artery endothelial cells: modulation of Fas/Fas ligand and caspase-3 pathway. Cardiovasc Res 2000; 45: 788-794.
82. Li WG, Coppey L, Weiss RM y col: Antioxidant therapy attenuates JNK activation and apoptosis in the remote noninfarcted myocardium after large myocardial infarction. Bioichem Biophys Res Commun 2001; 280: 353-357.
83. Leri A, Liu Y, Li B y col: Up-regulation of AT(1) and AT(2) receptors in postinfarcted hypertrophied myocytes and stretch-mediated apoptotic cell death. Am J Pathol 2000; 156: 1663-1672.
84. Buerke M, Murohara T, Skurk C y col: Cardioprotective effect of insulin-like growth factor I in myocardial ischaemia followed by reperfusion. Proc Natl Acad Sci 1995; 92: 8031-8035.
85. Jonassen AK, Brar BK, Mjos OD y col: Insulin administered at reoxygenation exerts a cardioprotective effect in myocytes by a possible anti-apoptotic mechanism. J Mol Cell Cardiol 2000; 32: 757-764.
86. Deswal A, Bozkurt B, Seta Y: Safety and efficacy of a soluble p75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, Etanercept) in patients with advanced heart failure. Circulation 1999; 99: 3224-3226.
87. Karmazyn M: The role of the myocardial sodium-hydrogen exchanger in mediating ischemic and reperfusion injury. From amiloride to cariporide. Ann New York Acad Sci 1999; 874: 326-334.
88. Haunstetter A, Izumo S: Toward antiapoptosis as a new treatment modality. Circ Res 2000; 86: 371-376.

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 insignificante contiene algún pequeño elemento desconocido. Debemos encontrarlo. MAUPASSANT

Tumor primario de aorta

SILVINA GIL, RAUL BARCUDI, EDUARDO BUTTORI, DANIEL ANAUCH, PABLO BAUDINO, RICARDO LORA ESPADA

Se describe el caso de un paciente de 40 años, sin antecedentes cardiovasculares, tabaquista leve, con antecedentes familiares de diabetes, que en el transcurso de dos años evolucionó con episodios clínicos de embolismo periférico a nivel mesentérico y de miembros inferiores. Presentó, además, un episodio de pericarditis catalogada como idiopática, edema bilateral de miembros inferiores y derrame pleural con características de trasudado, sin elementos sugestivos de proceso maligno. El ecocardiograma transesofágico mostró una tumoración móvil, pediculada, en aorta torácica descendente, observándose, por resonancia magnética, una imagen sólida en la cara anterior de la aorta descendente. Luego de su extirpación quirúrgica, el tumor se tipificó anatomopatológicamente como un sarcoma intimal de aorta.

Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 533-536

Las neoplasias primarias de aorta son infrecuentes; desde 1873 hemos encontrado no más de 60 casos en la literatura mundial.

CASO CLINICO

Un paciente de 40 años, de sexo masculino, fue derivado a la Unidad Cardiovascular de nuestra Institución con diagnóstico de síndrome vascular isquémico en miembros inferiores el cual, por angiografía realizada, objetivaba trombosis tibioperoneal bilateral.

Sus antecedentes más relevantes en un período de dos años de evolución fueron: edema bilateral en miembros inferiores sin etiología comprobada y con respuesta parcial a diuréticos, un episodio de pericarditis aguda catalogada en su momento como idiopática y derrame pleural con características de trasudado, sin células que denotaran actividad neoplásica. En abril de 1999 fue internado con diagnóstico de abdomen agudo y sometido a cirugía, detectándose un infarto de intestino mesentérico, y practicándosele la resección de 30 cm de intestino delgado. En el postoperatorio evolucionó con isquemia en miembros inferiores, motivo de la derivación anteriormente descripta. En los últimos 5 meses presentó una pérdida de peso de 15 kg. Ante la sospecha de patología embolígena se comenzó con la realización de estudios clínicos, de laboratorio y de diagnóstico por imágenes orientados a la detección de la patología de base.

En el examen físico se constató: TA 120/70 mmHg; peso 72 kg; ruidos cardíacos normales; FC 105 lpm; R4, R1, R2, ingurgitación yugular sin colapso. Pulmones: hipoventilación de base derecha. Pulsos periféricos disminuidos, pedio derecho ausente con frialdad y cianosis homolateral de los 3 primeros dedos de los miembros inferiores. Edema braquial izquierdo, con fovea, de 5 días de evolución. ECG: taquicardia sinusal, resto normal. Radiografía de tórax: velamiento de base derecha (Figura 1).



Figura 1. Telerradiografía de tórax que muestra el velamiento de la base derecha.

Unidad Cardiovascular, Sanatorio Mayo, Córdoba, Argentina.
Dirección postal: Silvina Gil. Belgrano 54. 5000 Córdoba. Argentina.
e-mail: abb_cardio@yahoo.com

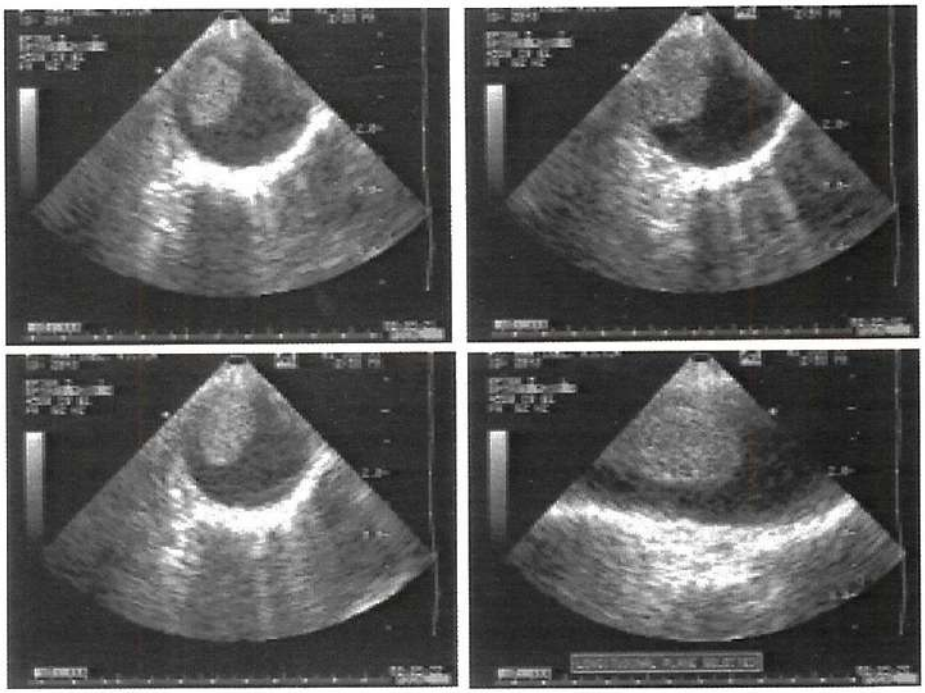


Figura 2. Ecocardiograma transesofágico que muestra una tumoración pediculada, móvil, en la aorta torácica descendente, luego del nacimiento de la arteria subclavia izquierda.

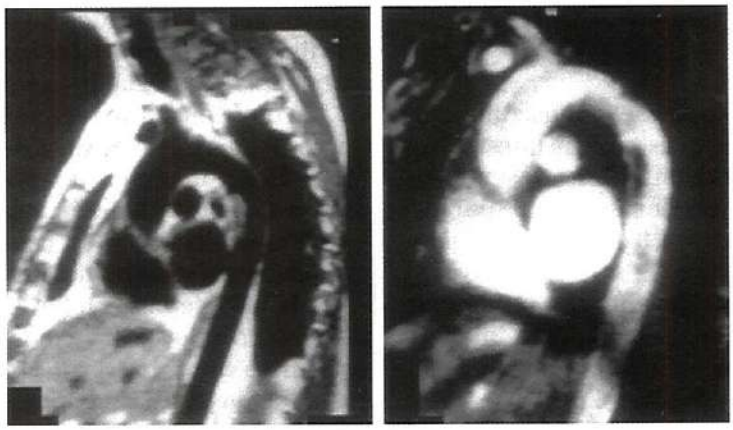


Figura 3. Resonancia magnética nuclear. Se observa una imagen sólida, nodular, con una amplia base de implantación, en la cara anterior de la aorta descendente.

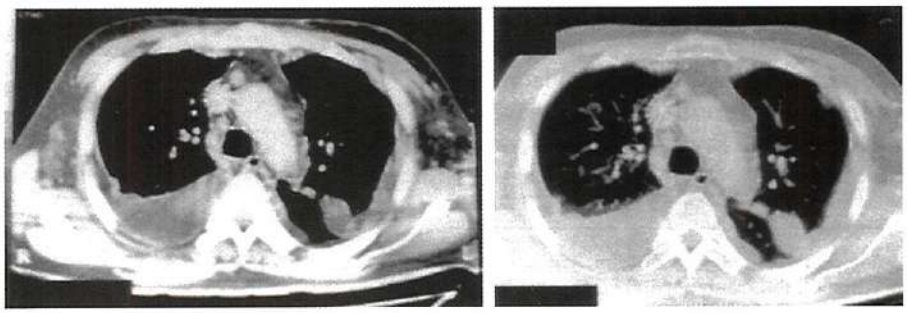


Figura 4. Tomografía axial computada abdóminopelviana. Descripción: ver texto.



Figura 5. Tumor gelatinoso de aspecto lobular.

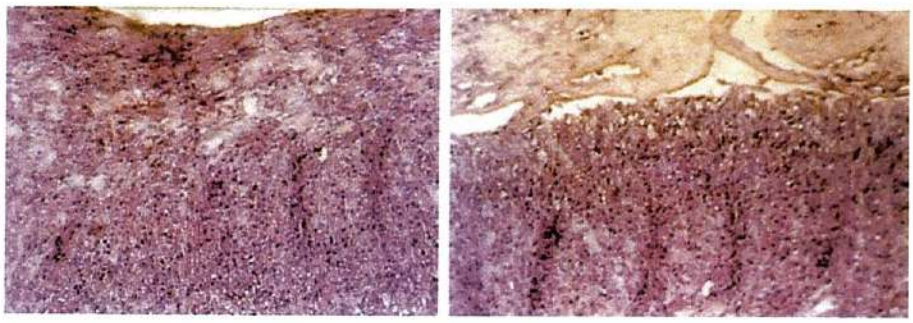


Figura 6. Microscopía tumoral. Sarcoma intimal de aorta.

En los exámenes de laboratorio se constató: hipoalbuminemia (1,7 g/dl), globulinas normales, IgG A y M: antigliadinas negativas. Test de Van de Kamer (-). Hemostasia: normal. Leucocitosis con neutrofilia, eritrosedimentación 5 mm, uro y hemocultivos (-). Estudio de esputo: flora mixta.

El ecocardiograma bidimensional y Doppler mostró fluido pericárdico levemente aumentado, resto normal. El ecocardiograma transesofágico objetivó una tumoración móvil, pediculada en aorta torácica descendente, después del nacimiento de la arteria subclavia izquierda (Figura 2).

La resonancia magnética nuclear mostró una imagen sólida, nodular, con una base amplia de implantación de aproximadamente 10 mm de diámetro, localizada en la cara anterior de la aorta descendente, a nivel de la 6ª o 7ª vértebra dorsal. El mediastino estaba libre de adenomegalias, con ausencia de imágenes macronodulares pulmonares (Figura 3).

La tomografía axial computada abdóminopelviana mostró una leve hepatomegalia homogénea, con un diámetro máximo céfalocaudal de 170 mm, leve dilatación de la vena cava inferior por encima de la unión del ángulo suprahepático y derrame pleural derecho asociado con atelectasias pasivas en el lóbulo inferior (Figura 4).

El centellograma óseo total no mostró imágenes metastásicas.

En las interconsultas realizadas con los servicios de nefrología y de gastroenterología se descartaron pérdidas de proteínas. El servicio de oncohematología concluyó que la hipoalbuminemia formaba parte de un síndrome paraneoplásico, decidiéndose no realizar tratamiento quimio ni radioterápico.

Se decidió efectuar tratamiento quirúrgico mediante toracotomía izquierda, disección y clampeo de la aorta, extrayéndose un tumor gelatinoso de aspecto lobular (Figura 5), cuya anatomía patológica mostró una moderada a severa atipia sobre trombos organizados, tipificándose como sarcoma intimal de aorta (Figura 6).

COMENTARIO

Las neoplasias primarias de aorta comprometen de igual manera a la aorta torácica y a la abdominal. La mayoría son clasificadas como sarcomas, entre ellos el sarcoma intimal de la aorta, el

angiosarcoma y el sarcoma de partes blandas. Los tumores no sarcomatosos benignos son extremadamente raros, afectan con mayor frecuencia a los adultos jóvenes y a los niños, y se implantan sobre la adventicia del vaso. Otro tipo de tumores infrecuentes son los paragangliomas, con comportamiento a veces benigno y a veces maligno; debe hacerse el diagnóstico diferencial con los tumores de pared aórtica. La mayoría de los sarcomas se originan en la íntima, pudiendo presentarse con síntomas de obstrucción vascular por estrechamiento de la luz aórtica o, lo que es más común, con embolización periférica, igual que las embolias aterotrombóticas. Las neoplasias primarias de aorta no tienen predilección por determinado sexo y aparecen en la edad media de la vida; su tratamiento requiere la exéresis del segmento vascular comprometido y tienen, en general, un pobre pronóstico.

SUMMARY

PRIMARY TUMOR OF THE AORTA

A forty years old light smoker patient with no cardiovascular history, with family history of diabetes is described. In the last two years he evolved with clinical episodes of peripheral embolism at mesenteric and loer limb level. He also presented an episode of idiopathic pericarditis, lower limbs bilateral edema and pleural effusion with characteristic of trasudate, without elements suggestive of malignant process. Transesophageal echocardiogram showed a pedicled mobile tumor in the descending thoracic aorta. Magnetic resonance showed a solid image in the anterior walla of the descending aorta. After the surgical removal the tumor was anatomopathologically typified as an intimal aortic sarcoma.

Bibliografía

1. Burke A, Virmani R: Atlas of Tumor Pathology. 1995.
2. Fyfe DS, Quinatan C, Kaneka M y col: Aortic sarcoma. Four years after Dacron grafts insertion. Ann Thorac Surg 1994; 58: 1752-1754.
3. Higgins R, Posner MC, Moosa HH y col: Mesenteric infarction secondary to tumor emboly from primary aortic sarcoma. Cancer 1991; 68: 1622-1627.
4. Whight EP, Glick AD, Virmani R y col: Aortic intimal sarcoma with embolic metastasis. Am J Surg Pathol 1985; 9: 950.
5. Czines OG, Fredberg RS, Tunick PA y col: Transesophageal echocardiographic diagnosis of a primary intraaortic tumor. Am Heart J 1993; 125: 1789.

La fórmula "Dos más dos es igual a cinco" no carece de atractivos. DOSTOYEVSKY



En la mitad del río

Esta Comisión Directiva llegó a la mitad de su mandato, y esta instancia es buena para el análisis. Desde el primer momento la realidad nos impulsó a movernos y luchar intensamente: fue un año activísimo para la FAC y estamos satisfechos porque así haya sido. Sin embargo, a medida que fuimos avanzando se nos presentaron nuevos y fundamentales desafíos, que son los que sumamos para el resto de nuestro ejercicio.

Al asumir, nuestros objetivos básicos fueron el ordenamiento contable y administrativo y la actualización de los estatutos. Como se notará, no eran propósitos sencillos, pero sí ineludibles si buscamos sentar cimientos tan sólidos como serios para generar una institución moderna, eficaz y líder. Estos tres objetivos básicos ya casi los hemos cumplido en su totalidad.

También avanzamos en cuanto a la regionalización: las seis reuniones realizadas han sido un éxito y en algunas de ellas se acompañaron actividades paralelas con expertos en diferentes temas.

Por supuesto se mantuvo, a través de intensas gestiones, el Plan de Educación a Distancia "Procardio" y "CETIFAC"; solicitando y recibiendo la colaboración de los Presidentes de cada Sociedad a tales fines.

En otro aspecto de la docencia, que seguirá siendo una prioridad para nuestra gestión, se iniciaron firmes gestiones con el fin de crear la carrera de Cardiólogo Universitario -con la Universidad Nacional de Rosario-, encontrándonos trabajando para definir un plan docente nacional. Relacionado al tema, vale el comentario de que se continúa y amplía el cupo de residencias, siendo nuestra intención asignar una partida presupuestaria independiente para esta actividad.

En el orden nacional, con una convivencia positiva con la Sociedad Argentina de Cardiología logramos avanzar en el camino de la disolución de un conflicto estéril que iba en detrimento de los cardiólogos de todo el país; esa situación genera además un gran despilfarro de recursos por superposición de actividades y nos impedía la postulación de Argentina como sede del Congreso Mundial 2010.

A grandes rasgos, de lo hecho nos queda la amargura de no haber alcanzado la estabilidad económica de la Institución: la situación económica del país nos trabó e impidió resultados de los intensos esfuerzos hechos en esa dirección. Pero seguimos luchando por eso...

Estamos en eso

Con los objetivos básicos ya casi logrados, vamos tomando posición frente a cuestiones de enorme importancia para el futuro de la FAC: ¿cuáles son nuestras metas esenciales?, ¿cómo generaremos recursos económicos permanentes?, ¿cuál es el modelo para que la FAC se desarrolle con sustento?, ¿cuáles son nuestras prioridades?. Como verán, el desafío no es pequeño.

El objetivo inmediato para este segundo año de mandato de esta Comisión Directiva es lograr un armónico funcionamiento de toda la estructura de la FAC; sabemos que no terminaremos esto en nuestra gestión, pero trabajamos para que el impulso dado permita un pronto logro de esta ruta que multiplicará nuestro poder e influencia como organización.

Otro tema que nos preocupa es la instrumentación de los mecanismos necesarios para lograr el mayor aprovechamiento de la experiencia adquirida en la organización de nuestros Congresos, y que sea capitalizada por toda la Institución; en este aspecto hay muchísimo para hacer y con resultados positivos seguros. En este mismo sentido, para contar con una dirigencia específicamente capacitada en la conducción institucional, el año próximo llevaremos a cabo con las distintas Sociedades un Programa de Formación sobre Dirección de Organizaciones Sociales, que abarcará distintos temas tales como Gerenciamiento de Administraciones racionales y transparentes, Desarrollo de Fondos, Planeamiento Estratégico, Liderazgo y nociones básicas de marketing de servicios, programas y actividades, comunicación, formulación de proyectos y alianzas estratégicas.

Seguimos actuando y compartiendo programas y planes con otras ONGs, tratando de cubrir los amplios vacíos que el Estado Nacional dejó al retirarse parcialmente del Sistema de Salud; esta tendencia de mayor participación de las ONGs, según coinciden los especialistas, es irreversible.

Sin duda continuaremos trabajando en el Plan de Regionalización, ya que es de una importancia estratégica fundamental para la FAC; la dispersión geográfica constituye uno de nuestros puntos débiles como organización, que superaremos con ingenio y flexibilidad de estructuras y sistemas de comunicación y decisión ágiles y eficaces. Seguiremos "regionalizando" con toda pasión.

El "ahora" y nuestra visión del futuro.

Desde siempre la estructura de la FAC no estuvo pensada para desarrollarse a mediano y largo plazo: todos hicimos lo mejor que pudimos con lo que tuvimos de recursos y de oportunidades. Pero el impacto tecnológico de los últimos años transformó, y lo sigue haciendo, completamente la sociedad y sus organizaciones. Quien no se renueva y adapta, está condenado a languidecer y esfumarse.

En la FAC iniciamos cambios para hacernos fuertes y liderar, como Organización, el futuro mediato del desarrollo de la cardiología de nuestro país. Por eso empezamos por lo elemental: ordenar y arreglar "números" y "organización", sabiendo que esto no nos hará los más populares como Comisión Directiva, pero seguros de lo imprescindible que es para que quienes sigan puedan construir sólidamente y sin riesgos.

Aún falta mucho de lo esencial, quizás, en primera instancia, un claro Plan de Desarrollo Estratégico que nos permita definir y visualizar sin ninguna duda, con toda claridad y certeza, el lugar, la posición, los roles y el protagonismo que la FAC ha de tener ya no solo en la salud sino en el conjunto de las instituciones del país.

No dudamos que el eje, el centro fundamental del futuro de la FAC, dependerá del nivel académico de sus miembros: ese es nuestro poder esencial y el campo en donde hemos de constituirnos en máximas autoridades. Por esa razón es que insistiremos con la formación de investigadores y especialistas en el exterior.

El compromiso

Los tiempos han cambiado y seguirán cambiando. Podremos, como miembros de la FAC, tener las mejores intenciones y dejar la vida como dirigentes, pero de nada servirá si la Institución no es eficaz, flexible y reconocida. Si cada uno de nosotros no advierte que los cambios sociales exigen un nuevo modelo dirigencial, que ya no basta la buena voluntad personal y el máximo esfuerzo durante el mandato en nuestras instituciones, si no advertimos que tenemos que cambiar nosotros también como dirigentes, no seremos capaces de transferir ese cambio positivo a la Institución.

Debemos transformarnos en dirigentes con una clara visión del futuro de la FAC y sus Sociedades y tenemos que hacer de nuestra misión el desarrollo de una organización sana, fuerte y líder. Para eso son todos los cambios que estamos empeñados en producir. No es cómodo, no es fácil, molesta a personas y a grupos de interés, pero es el futuro de la FAC: o nos transformamos rotundamente y lideramos, o nos debilitamos hasta la esterilidad. Necesitamos tener una gran capacidad de resistir a la adversidad, de sobreponernos y de construir un desarrollo enriquecedor a partir de las experiencias.

¿Qué necesita la FAC? Fortaleza, creatividad, imaginación, resolución, crecimiento, y capitalización de experiencias previas sin miedo a ciertas dosis de riesgo.

Prefiero luchar, los invito y les agradezco a que me sigan acompañando en este desafío de todos.

Los abrazo, por supuesto, con todo mi corazón.

NÉSTOR A. VITA

FUNDACION FAC
Fundación de la Federación Argentina de Cardiología

FIAC
Fundación Interamericana del Corazón

■ Consejo Nacional de Resucitación (CNR)

El CNR es una alianza por consejo de organizaciones e individuos dedicados a los diferentes aspectos de la resucitación cardiopulmonar, cuyo objetivo es coordinar las actividades entre sus miembros para asegurar en el país una mejor implementación de la cadena de supervivencia en la emergencia cardiovascular.

Bajo el impulso de la Fundación Interamericana del Corazón se crearon, en muchos países de América, Consejos Nacionales de Resucitación y en Argentina comenzaron sus reuniones en marzo de 1998, creándose el 21 de octubre de ese año definitivamente el Consejo Nacional de Resucitación en nuestro país. El primer Comité Ejecutivo que rigió sus destinos, hasta el 13 de Julio del 2001, estuvo integrado por el Dr. Saúl Drajer como Director, el Dr. Raúl Alasino como Secretario Administrativo-Técnico, el Dr. Pascual De Pietro como Secretario Científico, los Dres. Guillermo Chiappero y Osvaldo Roi como Vocales Titulares y el Dr. Pablo Rodenas como Vocal Suplente, teniendo como representante ante el Ministerio de Salud al Dr. Jorge Neira.

Actualmente el CNR está integrado por las siguientes entidades: Escuela de Guardavidas de la Asociación Cristiana de Jóvenes de Buenos Aires, Asociación de Enfermería de la Capital Federal, Sociedad Argentina de Patología de Urgencia y Emergentología de la Asociación Médica Argentina, Cruz Roja Argentina, Equipo Profesional de Salvamento Acuático, Fundación de Cardiología de Córdoba para la Asistencia, Docencia e Investigación Médica, Fundación EMME, Fundación de Cardiología de Corrientes, Fundación Favaloro, Fundación de la Federación Argentina de Cardiología, Fundación IDEM, Fundación Resusicor, GEMA, Sistema Integral de Emergencias Médicas, Sociedad Argentina de Pediatría, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva, Asociación Metropolitana de Medicina del Deporte y UDEC.

Asimismo son miembros del CNR aquellas personas interesadas en asegurar la "Cadena de Sobrevida" como los Dres. Simón Salzberg, Daniel Agrunatti, Silvio Najt y el Sr. Fabián Gelpi.

El 13 de julio del corriente año se realizó la Asamblea del CNR, eligiéndose el II Comité Ejecutivo que quedó integrado de la siguiente manera: Director: Dr. Pablo Rodenas; Secretario Científico: Dr. Guillermo Chiappero; Secretario Técnico Administrativo: Dr. Osvaldo Rois; Vocales Titulares: Dr. Carlos Pérez Carrasco y Dr. Darío Rufach; Vocal Suplente: Dra. María Marta Pérez Sarmiento; Vocal Asesor: Dr. Saúl Drajer, y Representante ante el Ministerio de Salud: Dr. Jorge Neira.

El nuevo Director del Comité Ejecutivo del CNR, el Dr. Pablo Rodenas, es el Representante de la Fundación FAC ante el CNR.

Por lo tanto es un gran honor, una gran responsabilidad y un reconocimiento a la importante labor que la Fundación FAC ha realizado en estos años en el área de Rescate Cardiopulmonar.

Deseamos solamente señalar que hace ya tiempo la Fundación FAC, la Sociedad Argentina de Pediatría, la Fundación IDEM, la Fundación Resusicor, la Fundación EMME y la Cruz Roja firmaron un convenio con la American Heart Association, a través de la Federación Interamericana del Corazón y con el respaldo del Consejo Nacional de Recuperación, para homologar sus cursos a los de la AHA y tener la factibilidad de que sus Instructores y Cursantes tengan la credencial correspondiente, válida también en los Estados Unidos y Canadá.

La Fundación FAC se encuentra abocada a la tarea de consolidar cada vez más su Red Nacional de RCP.

■ Reglamento del Consejo Nacional de Resucitación (CNR)

1. El CNR es una alianza por consenso, de organizaciones e individuos dedicados a los diferentes aspectos de la resucitación cardiopulmonar, cuyo objetivo es coordinar las actividades entre sus miembros para asegurar en el país una mejor implementación de la cadena de supervivencia en la emergencia cardiovascular.

2. El CNR significa un grupo de trabajo abierto a todas aquellas entidades o individuos que desempeñan un papel en la cadena de supervivencia.

3. Son objetivos del CNR establecer criterios mínimos para el entrenamiento y formación de recursos en resucitación básica y avanzada, respaldar a las instituciones que los cumplan, establecer lazos con entidades gubernamentales del área de la salud, con aquellas otras de interés público y relacionarse con las instancias internacionales rectoras en la disciplina.

4. El CNR no tiene injerencia ni capacidad decisoria sobre las políticas de las instituciones miembro. Las decisiones del CNR son sugerencias acerca de guías y procedimientos sobre aspectos técnicos, docentes y científicos de la RCP, cuya aplicación queda librada al criterio de las instituciones participantes. Por otra parte, serán reconocidas por el CNR aquellas instituciones que implementen sus lineamientos.

5. El CNR reconoce como máxima autoridad a su Asamblea General. La misma estará integrada por representantes de las organizaciones e individuos participantes. Las entidades de alcance nacional (entendiendo como tales a las sociedades científicas, fundaciones a ellas vinculadas y asociaciones sin fines de lucro que tengan sedes y actividades sostenidos y organizados en el orden nacional) tendrán tres representantes (tres votos). Las en-

* Presidente: Osvaldo Robiolo
Vicepresidente: Florencio Garófalo
Dirección: Mendoza 909. 2000 Rosario. Santa Fe. Argentina.

tidades no nacionales tendrán un representante (un voto). Los individuos tendrán voz pero no derecho a voto.

6. Los representantes de las entidades nacionales, tendrán voz y voto en la Asamblea General para la decisión de todos los temas. Los representantes de las entidades locales tendrán voz y voto en las decisiones de política institucional. Los individuos sin representación institucional, tendrán voz pero no derecho a voto en todos los temas.

7. El CNR tendrá dos tipos de asamblea. La Ordinaria, que se convocará obligatoriamente una vez por año, y tendrá por objeto presentar memoria y balance del período correspondiente y la elección de nuevas autoridades. Las Asambleas Extraordinarias podrán ser convocadas por decisión del Comité Ejecutivo o a solicitud de más del treinta por ciento de las entidades nacionales integrantes.

8. La Asamblea elegirá por simple mayoría, un Comité Ejecutivo integrado por un Director, un Secretario Administrativo, un Secretario Científico-Técnico, dos Vocales Titulares y un Vocal Suplente. Se agrega a estos cargos el de Director Anterior, que no es elegible por voto, y que corresponde automáticamente al Director del Comité Ejecutivo que caduca en esa Asamblea. Estos cargos tendrán una duración de un año y sus miembros podrán ser reelegidos por un solo período alternado. El Director Anterior tiene mandato por un período y no es reelegible.

9. Son elegibles para integrar el Comité Ejecutivo todos los representantes con derecho a voto.

10. El Comité Ejecutivo tendrá a su cargo el cumplimiento de las decisiones de la Asamblea y representará al CNR ante las autoridades nacionales e institucionales afines en el ámbito nacional e internacional.

11. Son atribuciones del Director del Comité Ejecutivo del CNR presidir sus reuniones y las de la Asamblea General, suscribir con el Secretario Administrativo las actas de las reuniones ordinarias y extraordinarias tanto de la Asamblea o el Comité Ejecutivo.

12. El Secretario Administrativo tendrá a su cargo la confección del libro de actas de las reuniones del Comité Ejecutivo y de la Asamblea. Firmará conjuntamente con el Director toda la documentación administrativa. Reemplazará al Director en caso de ausencia, licencia temporaria o permanente con todas sus atribuciones. En el caso citado de ausencia definitiva del Director, el Secretario Administrativo hasta tanto la Asamblea designe nuevo Director.

13. El Secretario Científico-Técnico tendrá como función coordinar las actividades de los grupos de trabajo que se ocupan de regular las diferentes disciplinas de la resucitación cardiopulmonar. Verificará el contenido de las publicaciones científicas que produzca el CNR y reemplazará al Secretario Administrativo en caso de ausencia, licencia temporaria o permanente de éste. Firmará con el Director las resoluciones de la Asamblea y del Comité Ejecutivo vinculadas a los temas de índole científico-técnica.

14. Los vocales concurrirán a las reuniones del Comité Ejecutivo y colaborarán con éste en todas las tareas del mismo. Uno de los vocales, a propuesta de los restantes miembros del Comité Ejecutivo, podrá reemplazar a otro, en caso de ausencia o licencia temporaria o permanente de alguno de ellos. El vocal suplente reemplazará al vocal 2.

14 bis. El director Anterior funcionará como un vocal en el Comité Ejecutivo.

Los Directores Anteriores integrarán un Consejo Asesor, sin funciones ejecutivas, que tendrá por misión aconsejar, planificar y estudiar los temas del CNR que la Asamblea y/o el Comité Ejecutivo le soliciten.

15. La ausencia no justificada de cualquiera de los miembros del Comité Ejecutivo a más de tres reuniones dentro del año calendario, motivará el cese de su mandato y su reemplazo según lo estipulado en los artículos precedentes.

16. Si se produjesen más de dos ausencias definitivas entre los miembros del Comité Ejecutivo, o la ausencia definitiva del Director, los miembros restantes convocarán a Asamblea General Extraordinaria para cubrir las vacantes producidas.

17. El Comité Ejecutivo sesionará con una frecuencia no menor de una reunión cada dos meses, pudiendo una Asamblea Extraordinaria cambiar esta frecuencia, así como el número máximo de ausencias justificadas de los miembros del Comité Ejecutivo.

18. Las resoluciones del Comité Ejecutivo se tomarán por simple mayoría.

■ 1ª. Jornada Nacional de Educación Física y 4ª. Jornada Nacional de Medicina del Deporte, Salud y Actividad Física.

Esta reunión se realizó en Esperanza (Santa Fe) el día 14 de julio de 2001, organizado por el Centro de Actividades Aeróbicas Dr. Kenneth H. Cooper y con el auspicio de la Federación Argentina de Medicina del Deporte, la Sociedad Santafesina de Medicina del Deporte, la Fundación de la Federación Argentina de Cardiología.

La reunión se realizó entre las 8:00 de la mañana y las 19:30 de la tarde.

Diferentes Conferencias: Invitados:

Prof. Jorge de Hegedus (Bs. As.), Dra. Margarita Morales (Bs. As.).

Prof. Dr. Osvaldo Robiolo (Rosario), Prof. Jorge Alberto Rico (Santa Fe),

Prof. Marisa de la Fuente (Bs. As.) y Prof. Antonio García (Córdoba).

La coordinadora fue la Sra. Elisa Estela Clauss.

Estas Jornadas tuvieron gran éxito de público y se realizan todos los años en Esperanza variando cada vez su temario.

■ Día Mundial del Corazón y Semana Interamericana del Corazón

Recordamos a todas las Sociedades de Cardiología de FAC que el 30 de Septiembre del corriente año se celebra el Día Mundial del Corazón y que la Federación Interamericana del Corazón celebra, la semana anterior o posterior, la Semana Interamericana del Corazón.

Instamos a realizar todos los actos que consideren convenientes para la difusión de la prevención de las enfermedades cardiovasculares en todos los medios.

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 10/12/2001

1. **El flujo sanguíneo miocárdico basal suele ser:**
   a) Mayor en los pacientes no diabéticos.
   b) Mayor en los pacientes diabéticos.
   c) Es igual en ambos.
   d) Los diabéticos tienen menos demanda miocárdica de oxígeno.

2. **Señale la respuesta correcta respecto a cardiopatía isquémica y diabetes:**
   a) La coronariopatía es de mayor grado en diabéticos tipo 1 con respecto a los tipo 2.
   b) Afecta a ambos sexos por igual.
   c) La diabetes es responsable de aproximadamente el 20% de las muertes cardiovasculares.
   d) Ninguna es correcta.

3. **¿Cuál de estas anormalidades produce la diabetes en el lecho vascular coronario?**
   a) Microaneurismas capilares.
   b) Engrosamiento arteriolar.
   c) Aumento de calcio en la capa media arterial.
   d) Todo es correcto.

4. **Respecto a la neuropatía autónoma diabética:**
   a) Marca un pronóstico desfavorable cuando afecta el sistema nervioso simpático.
   b) La función autonómica es normal en todos los pacientes diabéticos.
   c) No estaría asociada a cuadros de isquemia e infarto silente.
   d) Produce disminución de la mortalidad cardiovascular.

5. **Indique la respuesta correcta respecto a la insulina:**
   a) Estimula la producción de óxido nítrico.
   b) Promueve la proliferación y migración de las células musculares lisas.
   c) La resistencia a la insulina disminuiría la producción de óxido nítrico y aumentaría la proliferación de musculatura lisa.
   d) Todo es correcto.

6. **La disminución vascular en los pacientes coronarios y diabéticos sería:**
   a) Mayor en los vasos de resistencia que en los conductivos.
   b) Afectaría a ambos por igual.
   c) Hay mayor grado de afección en los diabéticos tipo 1.
   d) La disfunción vascular no tiene relación con la aparición de enfermedad coronaria.

7. **Marque la respuesta INCORRECTA respecto al incremento de la estimulación simpática:**
   a) Produce vasodilatación de las arterias coronarias epicárdicas normales.

b) Produce vasoconstricción en los vasos enfermos.
c) Aumenta el flujo sanguíneo miocárdico en los vasos enfermos.
d) Produce dilatación de los vasos de resistencia en coronarias normales.

8. **Las complicaciones microvasculares tardías de la hiperglucemia crónica estarían relacionadas con:**
a) Neuropatías.
b) Severo fallo renal.
c) Ceguera.
d) Todo es correcto.

9. **Indique la respuesta correcta en mujeres diabéticas:**
a) Tiene mayor incidencia de infarto y muerte que en los hombres y mujeres no diabéticas.
b) La diabetes aumentaría el efecto protector cardiovascular de las hormonas sexuales femeninas.
c) El tono vascular coronario en mujeres premenopáusicas diabéticas es normal.
d) No existen diferencias significativas en la función coronaria vascular entre mujeres diabéticas y no diabéticas.

10. **Señale lo correcto respecto a la diabetes en pacientes coronarios:**
a) Exacerba la aterogénesis.
b) Produce aumento de la resistencia arteriolar.
c) Produce acumulación perivascular de tejido conectivo.
d) Todo es correcto.

11. **¿Cuál de las siguientes es considerada droga de primera línea para el tratamiento de la hipertensión arterial de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (1999)?**
a) Inhibidores de la ECA.
b) Betabloqueantes.
c) Bloqueantes cálcicos.
d) Todas son consideradas de primera línea.

12. **En lo referente a mortalidad total, ¿qué se observó en el estudio que compara tratamiento convencional (diuréticos y/o betabloqueantes) *vs* alfabloqueantes?**
a) El tratamiento convencional evita más muertes de lo esperado.
b) El tratamiento con alfabloqueantes evita más muertes de lo esperado.
c) El tratamiento convencional ofrece más muertes que el tratamiento en investigación.
d) Los resultados de este estudio alcanzaron alta significación estadística.

13. **Con respecto a insuficiencia cardíaca, ¿cuál de las siguientes opciones es correcta?**
a) El tratamiento convencional evita más episodios que el uso de bloqueantes cálcicos con significación estadística.
b) El uso de inhibidores de la ECA produce menos eventos que el tratamiento convencional sin significación estadística.
c) El uso de alfabloqueantes produce más eventos que el tratamiento convencional sin significación estadística.
d) Todas son correctas.

14. **¿En cuál de los siguientes tratamientos se observan menos eventos en lo que respecta a accidentes cerebrovasculares que en el tratamiento convencional?**
a) Tratamiento con bloqueantes cálcicos.
b) Tratamiento con inhibidores de la ECA.
c) Tratamiento con alfabloqueantes.
d) En los tres tipos de tratamientos se observan menos eventos que con el tratamiento convencional.

15. **Señalar la afirmación correcta respecto a pacientes diabéticos con hipertensión arterial:**
a) La mortalidad total es menor en los tratados con bloqueantes cálcicos comparados a los tratados convencionalmente.
b) La mortalidad total es menor en los tratados convencionalmente comparados con los tratados con inhibidores de la ECA.
c) En el primer caso la diferencia es estadísticamente significativa.
d) Ninguna es correcta.

16. **¿Cuál de los siguientes no es un evento duro como punto final subrrogante de la hipertensión arterial?**
a) Hipertrofia ventricular izquierda.
b) Infarto agudo de miocardio.
c) Accidente vascular cerebral.
d) Insuficiencia cardíaca.

17. **En el metaanálisis de terapéutica de la hipertensión arterial, ¿cuál de las siguientes comparaciones mostró significación estadística?**
a) Mayor incidencia de insuficiencia cardíaca con el uso de alfabloqueantes que con el tratamiento convencional (diuréticos y/o betabloqueantes).
b) Menor incidencia de infarto de miocardio con el uso de inhibidores de la ECA que con el tratamiento convencional.
c) Menor mortalidad en diabéticos hipertensos con el uso de bloqueantes cálcicos que con el tratamiento convencional.
d) Mayor incidencia de accidentes cerebrovasculares con el uso de inhibidores de la ECA que con el tratamiento convencional.

18. **Con respecto al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), marque lo incorrecto:**
a) La enfermedad está causada por un virus perteneciente a la familia de retrovirus.
b) La mayoría de los pacientes infectados conocen su estado serológico.
c) La concentración del virus en orina no es suficiente para lograr el contagio.

d) Una de cada 250 personas adultas se halla infectada con el virus.

19. ¿Cuál de los siguientes compromisos cardíacos se pueden producir en la infección por HIV?
a) Miocarditis.
b) Necrosis miocárdica.
c) Hipertensión pulmonar.
d) Todas son correctas.

20. Los mecanismos posibles de afectación cardíaca son:
a) Efecto directo del virus.
b) Mecanismos autoinmunes.
c) Déficit nutricionales.
d) Todas son correctas.

21. ¿Cuál de las siguientes es la causa más frecuente de disfunción ventricular izquierda en los pacientes con infección por HIV?
a) Miocarditis.
b) Derrame pericárdico.
c) Afectación valvular.
d) Todas son correctas.

22. Marque lo correcto con respecto al compromiso de la función ventricular izquierda en pacientes portadores del virus HIV:
a) Es frecuente.
b) Su compromiso no se halla en relación con el estadio clínico de la enfermedad.
c) La ecocardiografía permite detectarlas precozmente.
d) Todas son correctas.

23. Con respecto a las alteraciones ecocardiográficas que afectan la función ventricular izquierda:
a) La mayoría pertenecen a la fase subclínica de la enfermedad.
b) Son frecuentes.
c) Frecuentemente son persistentes y progresivas.
d) Todas son correctas.

24. Marque lo correcto con respecto a la miocardiopatía dilatada en pacientes con infección por HIV:
a) Es más frecuente en pacientes sintomáticos y estadios finales de la enfermedad.
b) Su pronóstico es ominoso a corto plazo.
c) Afecta solo al ventrículo derecho.
d) "a" y "b" son correctas.

25. La disfunción del ventrículo derecho en pacientes infectados por HIV, puede ser causada por:
a) Deterioro funcional del ventrículo izquierdo (hipertensión venocapilar pulmonar).
b) Hipertensión arterial pulmonar.
c) Insuficiencia tricuspídea por endocarditis.
d) Todas son correctas.

26. Marque lo incorrecto con respecto al compromiso del ventrículo derecho en pacientes infectados por HIV:
a) Es frecuente.
b) Se presenta en cualquier momento evolutivo de la entidad.
c) Frecuentemente es sintomático.
d) "a" y "b" son correctas.

27. Con respecto al rol del ecocardiograma en el paciente con infección por HIV, marque lo INCORRECTO:
a) Hay parámetros patognomónicos de la enfermedad.
b) Permite detectar anomalías precozmente.
c) Permite su seguimiento cuidadoso.
d) Permite detectar pericarditis con o sin derrame.

28. En los pacientes enfermos de SIDA, ¿en qué porcentaje el compromiso cardíaco es causa final de muerte?
a) 50%.
b) 30%.
c) 4 a 5%.
d) 15%.

29. ¿Cuál de las siguientes son posibles causas de afectación miocárdica en pacientes con infección por HIV?
a) Acción propia del virus.
b) Miocarditis por infecciones oportunistas.
c) Infiltración cardíaca por linfomas tipo B.
d) Todas son correctas.

30. Los pacientes tratados con dos inhibidores de la transcriptasa reversa y un inhibidor de la proteasa (Haart) pueden presentar:
a) Aumento del colesterol total.
b) Disminución de los triglicéridos.
c) Aumento del HDL colesterol.
d) "b" y "c" son correctas.

Bibliografía seleccionada

Pasca AJ y col: Miocardiopatía y SIDA: rol actual de la ecocardiografía.

Piskorz D y col: Terapéutica de la hipertensión arterial. ¿Hacia un enfoque más liberal?

Alfonso L y col: Regulación del flujo coronario en diabetes.

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 30 - Nº 2 - Año 2001

RESPUESTAS	a	b	c	d
1		X		
2		X		
3				X
4		X		
5				X
6			X	
7			X	
8				X
9	X			
10				X
11		X		
12		X		
13				X
14				X
15	X			
16			X	
17		X		
18	X			
19		X		
20			X	
21			X	
22			X	
23		X		
24				X
25			X	
26				X
27				X
28			X	
29	X			
30	X			



REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

SUSCRIPCIONES AÑO 2002

(4 NUMEROS)

Suscripción anual: $ 40

Exterior: u$s 40

Enviar cheque o giro postal sobre Buenos Aires a la orden de

REVISTA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA
Pueyrredón 860. 9º piso "B" - 1032 Buenos Aires

Nombre .....

Domicilio .....

Localidad ..... C. Postal ..... Provincia .....

Teléfono ..... Adjunto cheque/giro Nº .....

c/Banco ..... Importe .....

....

Lugar y fecha Firma

La Revista de la Federación Argentina de Cardiología es el órgano oficial, de aparición trimestral, de la Federación Argentina de Cardiología. Publica trabajos originales e inéditos sobre cardiología clínica o investigación cardiológica, así como de cualquier otro tema relevante de interés para la especialidad. La Revista publica también artículos de revisión, actualización y casuística cardiológica, además de normativas y consensos originados en el propio ámbito institucional.

Trabajos de investigación

Todos los trabajos deben ser enviados al Director de la Revista de la FAC, Ambrosio Olmos 820, 5000 Córdoba, Argentina.

Los trabajos serán considerados con la presunción de que no fueron publicados previamente, de que no fueron sometidos simultáneamente a otra Revista, de que no constituyen versiones reelaboradas de trabajos ya publicados, y de que, en caso de ser aceptados, no serán publicados en otra revista, en ningún idioma, sin el consentimiento del editor. El hecho de que los trabajos hayan sido comunicados a Sociedades Científicas, o publicados en forma de "Resúmenes", no es un obstáculo para su publicación.

Con el trabajo se presentará una nota firmada por cada uno de los autores declarando y aceptando su responsabilidad como tales, y cediendo a la Revista de la Federación Argentina de Cardiología los derechos correspondientes a la publicación.

Las siguientes son instrucciones de carácter general que los autores deben tener en cuenta al preparar sus trabajos para su presentación. La Revista de la Federación Argentina de Cardiología edita el material recibido, efectuando, en caso de necesidad, las correcciones de estilo y las modificaciones formales convenientes para compatibilizarlo con sus propias normas de edición. Los autores que deseen efectuar cualquier consulta puntual que les permita completar estas instrucciones, especialmente en lo concerniente a la preparación de las ilustraciones de sus trabajos, pueden dirigirse por correo electrónico al Director de la Revista (rbreglia@arnet.com.ar).

El manuscrito

Los artículos se presentarán en original con dos copias en soporte papel, además de una copia en soporte informático, en *diskette* 3/4" o CD ROM. Deben ser compuestos a doble espacio, dejando márgenes de 3 cm, sobre un solo lado de hojas de papel de buena calidad tamaño carta o A4, sin enmiendas ni tachaduras. Las hojas deben numerarse. Para los énfasis se utilizará letra itálica o bastardilla, o, en su defecto, el subrayado. Siempre que sea posible se utilizarán palabras castellanas con preferencia a las extranjeras. Las drogas se mencionarán sistemáticamente por su nombre genérico, a menos que el uso de la denominación comercial resulte imprescindible a los fines del trabajo. Las unidades de peso y medida serán las correspondientes al sistema métrico decimal, en abreviaturas correctas. No se cortarán palabras al final de las líneas. Las abreviaturas (se evitarán a menos que una palabra o frase se repita mucho, y a menos que sean de real utilidad al lector) se darán por primera vez inmediatamente después de la primera aparición en el texto de la palabra o palabras resumidas. También se evitarán las notas al pie en el cuerpo del texto; cuando haya que usarlas (notas de tablas, referencias de autores, etc.) se utilizarán los siguientes símbolos, en este orden: *, †, ‡, §, ¶, #, y si fuere necesario se reiniciará la secuencia usándolos de a pares, etc.

Página de encabezamiento

La primera página del original debe consignar:

(1) el título del trabajo, sin incluir abreviaturas

(2) la nómina de autores, incluyendo el primer nombre, las iniciales de los siguientes y el apellido completo de cada uno.

(3) los honores académicos y/o funciones médicas actuales de cada autor.

(4) los nombres del hospital o institución donde el trabajo se realizó.

(5) el nombre y la dirección postal y/o *e-mail* del autor a quien deba dirigirse la correspondencia y eventuales pedidos de separatas.

(6) un título abreviado del trabajo, que habitualmente no excederá los 40 caracteres.

Resumen, palabras clave, resumen analítico

Con cada trabajo se presentará un resumen de hasta 200 palabras, con su correspondiente traducción al inglés, que incluirá el título del trabajo. Este resumen consignará, sin utilizar abreviaturas, los propósitos del estudio o investigación, los procedimientos básicos empleados por los autores y los principales hallazgos y conclusiones, destacando aspectos novedosos e importantes que surjan del estudio y las observaciones.

Después de los resúmenes se incluirán, también en ambos idiomas, de 3 a 10 *palabras clave,* que eventualmente se utilizarán en la confección de índices temáticos o de referencias cruzadas, y podrán o no ser publicadas con el trabajo.

A continuación se añadirá un *resumen analítico* que sintetizará en menor espacio el resumen anterior, y será publicado en el sumario analítico.

El cuerpo del trabajo

Cada una de las secciones o capítulos que integran el artículo se iniciarán en página aparte. Muy a menudo (aunque no obligatoriamente) el cuerpo de los artículos se divide en las siguientes secciones o capítulos:

(1) *Introducción.* Explica los fundamentos y objetivos del trabajo, sin abundar en datos ni conclusiones.

(2) *Material y Método.* Es la sección donde se describen claramente las características del material y el método de trabajo empleados, así como los criterios de inclusión o exclusión adoptados para la conformación de la muestra y los procedimientos utilizados para realizar el análisis estadístico.

(3) *Resultados.* Los resultados deben ser presentados en secuencia lógica en el texto, citando, pero no repitiendo en gran extensión, la información proporcionada por tablas y figuras.

(4) *Discusión.* Donde se exponen los resultados en relación con las hipótesis o metas adelantadas en la introducción. Puede incluir una evaluación de los métodos y relacionar la nueva información aportada por el estudio, y las conclusiones surgidas, con los de otros trabajos del mismo campo. Se evitará reiterar información ya dada en secciones anteriores.

(5) *Conclusiones.* Sección de la que se puede prescindir si las conclusiones encontraron cabida en la anterior.

(6) *Reconocimientos.* Aquí se incluye el agradecimiento o mención de los colaboradores que, sin ser autores, realizaron una genuina contribución al trabajo, con ayuda técnica, asistencia o apoyo, incluida la ayuda financiera o material.

(7) *Bibliografía.* La bibliografía, escrupulosamente mecanografiada y revisada, incluirá las referencias citadas en el trabajo, numeradas consecutivamente de acuerdo con su orden de aparición. El estilo y la puntuación coincidirán con los de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología. Se dará en primer término el apellido y las iniciales (sin puntos entre ellas) de los nombres de los autores; cuando estos sean más de tres, sólo se mencionarán los tres primeros, seguidos de "y col". Tras la nómina de autores, y después de dos puntos, el título del trabajo, punto, el nombre de la publicación en su abreviatura del Index Medicus y el año de publicación, punto y coma, el número de volumen, dos puntos, y la página inicial y última del trabajo citado, separadas por un guión. Por ejemplo:

Priori SG, Barhanin J, Hauer RN y col: Genetic and molecular basis of cardiac arrhyhtmias: impact on clinical management (Parts I and II). Circulation 1999; 99: 518-528.

Si se trata de un capítulo en un libro:

Rennke HG, Anderson S, Brenner BM: The progression of renal disease: Structural and functional correlations. *En*: Tisher CC, Brenner BM: Renal pathology with clinical and functional correlations (2nd ed). Philadelphia, JP Lippincott Co 1994; pp 116-142.

Si, en el caso anterior, se hubiera querido citar el libro en general, en vez del capítulo en el libro, se hubiera escrito:

Tisher CC, Brenner BM: Renal pathology with clinical and functional correlations (2nd ed). Philadelphia, JP Lippincott Co 1994; pp 116-142.

Tablas

Las tablas, mecanografiadas a doble espacio en hoja aparte, llevarán números arábigos de acuerdo con su orden de aparición en el texto, en el que deben ser indefectiblemente citadas. Cada tabla contará con un breve título.

Las tablas deben resultar comprensibles por sí mismas, sin necesidad de acudir al texto, y no excederán el tamaño de una página de la revista. Su cantidad debe mantenerse en proporción razonable con la extensión del trabajo. No se debe utilizar en su confección rayas verticales ni, en la medida de lo posible, horizontales. Las abreviaturas utilizadas deben ser definidas al pie de cada tabla; para las notas al pie de tabla no se utilizarán números (reservados a las referencias bibliográficas), sino los símbolos expuestos más arriba.

Figuras

Las figuras, de calidad profesional, no incluirán letras, leyendas ni símbolos manuscritos o añadidos con máquina de escribir, borroneos ni retoques. Sólo en casos excepcionales, justificados por la rareza y el valor del documento gráfico, se publicarán figuras deficientes. Los autores deben proporcionar ilustraciones en blanco y negro, acudiendo a las de color sólo en caso de indiscutible necesidad, y tendrán en cuenta esta norma al confeccionar gráficos y cuadros, en los que, además, tratarán de evitar grisados o medios tonos, empleando en su lugar "rellenos de línea". El material básico a considerar, tanto en lo concerniente a las ilustraciones como a los textos, será siempre el proporcionado en soporte papel, y el aporte de gráficos en formato electrónico no exime de la presentación de los impresos correspondientes con la máxima calidad de reproducción. Cada ilustración llevará en el reverso una etiqueta autoadhesiva, con su número de figura, el apellido del primer autor, el título abreviado del trabajo, y una flecha señalando su orientación. Las ilustraciones pueden presentarse en un tamaño de entre 9 y 18 centímetros de ancho (y la altura proporcional); y los autores deben tener en cuenta su eventual reducción al tamaño de una columna, por lo que los símbolos, letras y flechas que puedan contener deben estar bien contrastados y proporcionados, para mostrarse legibles tras una reducción. No hay que dañar las fotografías con broches metálicos, ni escribir en su reverso. No se deben utilizar fotografías en que los pacientes sean identificables (recuérdese que los nombres e iniciales de los pacientes y aun los números de historias clínicas, en el texto, también pueden identificar al paciente). Todas las figuras deberán contar con sus correspondientes leyendas explicativas, debiendo éstas ser consignadas en hoja aparte en forma ordenada.

Casos clínicos

Se aceptará la comunicación de casos clínicos aislados cuando se consideren de real interés en relación con el aporte científico que representen, debiendo haber sido fehacientemente comprobados y documentados los datos expuestos. El texto e ilustraciones no deberán exceder tres páginas de la Revista. No podrá consignarse en estas circunstancias una nómina mayor de cuatro autores, pudiendo mencionarse en carácter de *Reconocimiento* los nombres de otras personas que hayan participado en el estudio del caso. Deberá incluirse un resumen sucinto con su correspondiente traducción al inglés, que incluirá el título del artículo, además de las *palabras clave* que correspondan.

Revisiones. Actualizaciones

Los artículos de revisión y actualización serán solicitados en cada caso por los editores a especialistas idóneos en los respectivos temas. No obstante, en determinados casos podrán considerarse los artículos no solicitados que se remitan, en la medida que los editores consideren de especial interés y relevancia su publicación. A tal efecto los autores deberán tomar en consideración las instrucciones de carácter general expresadas a propósito de los Trabajos de Investigación.

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

*Marca de Pfizer Inc.

Mayor información a disposición en el Departamento Médico.
Virrey Loreto 2477 (1426) Bs.As., Argentina; Tel.:(011) 4788-7000